

**DOTTORATO DI RICERCA
IN SCIENZE MEDICHE SPECIALISTICHE**

Ciclo XXVI

Settore concorsuale di afferenza: 06/D1
Settore scientifico disciplinare: MED/11

**LA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA COME
CAUSA DI SCOMPENSO CARDIACO E
TRAPIANTO DI CUORE**

Presentata da: Dott.ssa Maddalena Graziosi

Coordinatore del Dottorato
Chiar.mo Prof.
Sandro Mattioli

Relatore
Chiar.mo Prof
Claudio Rapezzi

Esame finale anno 2014

INTRODUZIONE.....	3
DEFINIZIONE	3
EPIDEMIOLOGIA	3
CENNI STORICI.....	4
BASI GENETICHE DELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA	5
PATOGENESI.....	10
ISTOPATOLOGIA.....	11
CLINICA E STORIA NATURALE DELLA MALATTIA.....	12
DIAGNOSI	14
DISPLASIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO SINISTRO.....	15
TERAPIA	16
CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA, SCOMPENSO CARDIACO E TRAPIANTO DI CUORE	18
SCOPI DELLO STUDIO.....	21
MATERIALI E METODI	21
ANALISI STATISTICA	25
RISULTATI	25
DISCUSSIONE	31
CONCLUSIONI.....	33
TABELLE	35
GRAFICI E FIGURE.....	51
BIBLIOGRAFIA	64

INTRODUZIONE

DEFINIZIONE

La cardiomiopatia aritmogena è una rara, ma sempre più riconosciuta, malattia primitiva del muscolo cardiaco, geneticamente determinata, progressiva, caratterizzata da atrofia miocardica e sostituzione fibro-adiposa del miocardio ventricolare¹⁻⁴. Ha ricorrenza familiare in circa il 50% dei casi, in genere con modalità di trasmissione autosomica dominante, a penetranza incompleta e con grande variabilità fenotipica⁵⁻⁷. E' considerata una delle principali cause di morte cardiaca improvvisa (SCD) in giovani di età inferiore a 35 anni, e particolarmente negli atleti (5-25% dei casi di morte improvvisa)⁸⁻¹¹.

I recenti progressi nella conoscenza clinico-patogenetica della malattia hanno identificato tre distinti pattern morfo-funzionali: il fenotipo classico con interessamento isolato o prevalente del ventricolo destro, il fenotipo a interessamento biventricolare e il fenotipo ad interessamento prevalente del ventricolo sinistro. Tali acquisizioni hanno portato a modificare il nome della malattia abbandonando sempre più il classico termine di “cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro” a favore di “cardiomiopatia aritmogena”^{5,12}.

EPIDEMIOLOGIA

La cardiomiopatia aritmogena ha una prevalenza variabile da 1 pz. su 2500 a 1 pz. su 5000 nella popolazione generale, ma questa sale nettamente nel Nord Italia (regione Veneto) e in Germania, dove raggiunge i 20/5000 casi. Diversi studiosi sono concordi nel sottolineare che la reale prevalenza della malattia è tutt'ora sconosciuta e sottostimata a causa di frequenti casi non diagnosticati per fenotipi particolarmente lievi. La prevalenza è maggiore nel genere maschile (1.6:1)^{13,14}.

CENNI STORICI

La prima descrizione storica della patologia fu nel libro “De Motu Cordis et Aneurismatibus”, pubblicato nel 1736 da Giovanni Maria Lancisi, medico papale e Professore di Anatomia a Roma¹⁵. Egli descrisse la ricorrenza di una cardiopatia caratterizzata da cardiopalmo, scompenso cardiaco, dilatazione aneurismatica del ventricolo destro e morte improvvisa in una famiglia per quattro generazioni. Nel 1961 dalla Volta e coll pubblicarono casi di cardiopatia non ischemica caratterizzata da disfunzione e dilatazione del ventricolo destro con un profilo emodinamico peculiare caratterizzato da “auricularizzazione” della curva di pressione del ventricolo destro¹⁶. Una descrizione completa della malattia è stata pubblicata per la prima volta nel 1982 da Marcus e coll¹⁷; con uno studio condotto su 24 pazienti fu osservato che la maggior parte di essi era di sesso maschile, con presentazione clinica aritmica (tachicardie ventricolari sostenute a morfologia a tipo blocco di branca sinistra); quali alterazioni strutturali venivano descritte dilatazione del ventricolo destro con infiltrazione fibro-adiposa della sua parete libera; veniva segnalata anche una predisposizione familiare allo sviluppo della malattia. Nel 1984 fu per la prima volta descritto il quadro elettrocardiografico tipico della malattia, compresa la cosiddetta onda epsilon.

Molte sono state le ipotesi eziologiche che si sono susseguite fino alla fine degli anni '80; inizialmente la patologia fu considerata essere un difetto congenito, caratterizzato dal mancato sviluppo di porzioni sia del ventricolo destro che del sinistro, da cui il nome “displasia”. Nel 1952 Uhl descrisse una particolare condizione di “quasi totale assenza di miocardio del ventricolo destro” in un infante di 7 mesi, con epicardio direttamente a contatto con l'endocardio in assenza di grasso intermedio¹⁸. Questa fu probabilmente la base patogenetica di molti casi descritti successivamente e caratterizzati da dilatazione e assottigliamento “a pergamena” del ventricolo destro di bambini di età < 5 anni. Successivamente, insieme alle teorie infiammatoria ed apoptotica, si è fatta strada la cosiddetta teoria distrofica sulla base delle similitudini tra le caratteristiche istopatologiche dell'ARVC/D e quelle osservate nelle Distrofie muscolo scheletriche di Duchenne e Becker, caratterizzate da una progressiva ed acquisita atrofia muscolare con sostituzione fibro-adiposa. Nel 1987-1988 la familiarità di tale patologia con pattern

ereditario di tipo autosomico dominante e penetranza variabile è stata provata per la prima volta da Nava e coll⁶. Nel 1988, Thiene e coll studiarono autopicamente una serie di morti improvvise, occorse per lo più con sforzo fisico, in giovani (≤ 35 anni) della regione del Veneto, trovandovi caratteristiche anatomopatologiche tipiche dell'ARVC/D, aspetto elettrocardiografico simile con onde T invertite nelle derivazioni precordiali di destra e aritmie ventricolari a morfologia tipo blocco di branca sinistra⁸. Essi rappresentavano il 20% di tutte le morti improvvise nei giovani e per la prima volta l'ARVC/D fu riconosciuta come un'importante causa di morte improvvisa nei giovani. Il miglioramento nelle tecniche di imaging ha consentito di inquadrare in modo sempre più preciso le alterazioni morfofunzionali del ventricolo destro, e col tempo è emersa la necessità di individuare delle linee guida diagnostiche. Nel 1994 e successivamente nel 2010 una Task Force Internazionale ha proposto uno score a punteggio per la diagnosi dell'ARVC/D (24) e dal 1995 è inclusa tra le cardiomiopatie nella classificazione revisionata dalla World Health Organization (WHO)²³⁻²⁵.

BASI GENETICHE DELLA CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA

Negli ultimi 15 anni l'inquadramento eziologico della CA è notevolmente progredito. Attualmente la patologia ha assunto la denominazione di cardiomiopia su base genetica, prevalentemente a trasmissione autosomica dominante e l'analisi genetica è stata incorporata tra le metodiche diagnostiche della malattia^{6,25}.

Ad oggi sono state identificate ben 300 mutazioni patogene in 12 diversi geni coinvolti. Le mutazioni coinvolgono prevalentemente i geni che codificano per 5 proteine desmosomiali: desmoplakina (DSP), plakophilina-2 (PKP2), desmogleina-2 (DSG2), desmocollina-2 (DSC2) e la plakoglobina (PG). Solo il gene PKP2 è responsabile di circa il 35-40% delle mutazioni, e mutazione a carico di DSP, DSG2 e DSC2 rendono conto di un altro 15-20% di casi. Sono state tuttavia correlate alla CA anche mutazioni a carico di 7 geni che codificano per proteine non desmosomiali: desmina (DES), proteina transmembrana 43 (TMEM43), transforming grow factor beta3 (TGFbeta3), lamina A/C

(LMNA), titina (TTN), phospholambano (PLN) e alfa catenina (CTNNA3)²⁶⁻³⁰.

Un'analisi molecolare condotta in pazienti affetti volta all'identificazione di varianti patologiche a carico dei geni noti, conduce all'identificazioni di una mutazione nel 60-65% dei casi. Non è da escludere una patologia ereditaria a penetranza incompleta o a espressione fenotipica limitata anche nei rimanenti casi sporadici. Infatti un test genetico negativo non elimina la possibilità che il fenotipo sia dovuto ad una mutazione sconosciuta, e conseguentemente non testata, di un gene causante la patologia⁵.

Il modello desmosomiale

I cardiomiociti sono cellule mononucleate tenute assieme da strutture specializzate dette dischi intercalari, che hanno il compito di veicolare non solo l'adesione meccanica tra cellule ma anche permettono al potenziale d'azione di diffondersi rapidamente alle cellule circostanti. I dischi intercalari a loro volta hanno tre costituenti: le gap junction (responsabili dell'accoppiamento elettrico), e i desmosomi e le adherens junctions (responsabili entrambe dell'accoppiamento meccanico). Queste ultime due strutture riconosciute parti fondamentali del complicato sistema di adesione cellulare sono state denominate "area composita"³¹.

I **desmosomi** sono strutture complesse multiproteiche della membrana cellulare che garantiscono l'integrità funzionale e strutturale dell'adesione tra le cellule in differenti tessuti compreso il miocardio, grazie all'adesione dei filamenti intermedi del citoscheletro. Esistono tre famiglie di proteine desmosomiali, collocate in differenti porzioni della membrana cellulare, le caderine, le armadillo proteine e la desmoplakina.

Caderine desmosomiali (desmogleina e desmocollina): sono glicoproteine transmembrana calcio dipendenti, codificate sul cromosoma 18. Sono costituite da tre domini funzionali, uno extracellulare, uno transmembrana e uno intracellulare che ancora il citoscheletro mediante interazioni con le proteine citoplasmatiche. La porzione extracellulare si interfaccia direttamente con la rispettiva controparte delle cellule vicine. Con la porzione intracellulare interagiscono con le armadillo proteine, che a loro volta interagiscono con la desmoplakina che a sua volta crea i siti di legame per i filamenti intermedi. Tutti questi meccanismi sono fondamentali per la corretta adesione e

interazione tra i miociti. Le caderine hanno non solo un ruolo di adesione meccanica ma regolano anche il network di segnali intercellulari^{32,33}.

Armadillo proteine (plakoglobina e plakofillina): la plakofillina e la plakoglobina si trovano nella parte esterna della placca densa dei desmosomi, hanno funzioni simili e si legano all'estremità delle caderine e della desmoplakina e fungono quindi da collegamento tra esse. La plakoglobina si trova nelle giunzioni adherens col ruolo di trasmettitrice di segnali di adesione ma la si può trovare anche a livello del nucleo, coinvolta nelle vie dell'adipogenesi tramite la competizione con la beta-catenina e la conseguente sovraespressione di fattori di trascrizione legati all'adipogenesi (PPARgamma). Pare che possa essere coinvolta anche nella regolazione di geni antiapoptotici³⁴.

Desmoplakina: si trova nella parte interna della placca densa, appartiene a una famiglia di proteine "linker" che si associano agli elementi citoscheletrici legandoli alla membrana plasmatica.

Correlazioni genotipo-fenotipo

A dispetto di quanto noto fino ad ora, gli studi di correlazione tra genotipo e fenotipo son ancora troppo limitati per condizionare strategie gestionali nella pratica clinica.

Dall'analisi preliminare condotta da Fressar e coll su 135 pazienti con diagnosi di ARVC³⁵, emerge che l'interessamento del ventricolo sinistro è particolarmente più frequente in caso di mutazioni di DSG2 e della DSP rispetto che PKP2. Si è osservato inoltre che mutazioni missens conducono a manifestazioni più severe rispetto a mutazioni che conducono alla formazione di proteine troncate che determinano haploinsufficienza.

Negli ultimissimi anni stanno fiorendo analisi sull'influenza di mutazioni causative dei geni desmosomiali e si è identificato che il fenomeno della compound heterozygosity (ovvero la presenza in un individuo di due differenti alleli recessivi nello stesso gene, entrambi mutati) e le mutazioni multigeniche non sono rari e che entrambi questi meccanismi possono influenzare la diversa penetranza e l'espressività della malattia inter-famigliare ma anche tra i membri di una stessa famiglia³⁶. E' descritto che pazienti

con mutazioni multiple (4% dei casi nella casistica di Fressert, 7% secondo Baucé e coll²⁸, ma sino al 16% secondo Rigato e coll) presentano un decorso clinico sfavorevole, in particolare in termini di morte improvvisa e interessamento del ventricolo sinistro. Il meccanismo preciso sottostante al decorso aritmico più maligno nei casi di mutazioni multiple è ipotetico, non potendo ancora stabilire se la maggiore instabilità elettrica sia maggiormente dovuta a una maggiore estensione geneticamente determinata della sostituzione fibro-adiposa o se la complessità genetica influenza direttamente l'attività dei desmosomi alterando la rete di segnali intercellulari.

Infine, Xu e coll riportano che sebbene PKP2 sia il gene più frequentemente mutato in pazienti affetti, nel 42% dei casi è associato ad un'altra mutazione (digenica o compound heterozygosity)³⁶. Dunque per quanto tale mutazione sia frequente, pare che in una rilevante proporzione di casi essa da sola non sia sufficiente a manifestare un fenotipo ma che sia necessario un "second hit".

La conoscenza della presenza di mutazioni multiple o compound potrebbe in futuro guidare scelte terapeutiche più appropriate, attualmente condiziona la gestione dello screening familiare e del counselling genetico³⁷.

Mutazioni non desmosomiali

I risultati di analisi molecolari estese condotte su pazienti con un fenotipo clinico e morfologico diagnostico per cardiomiopatia aritmogena in accordo con i criteri proposti dalla recente Task Force del 2010, hanno portato all'identificazioni di verosimili mutazioni causative della malattia anche in geni non desmosomiali. Non è noto il meccanismo sottostante allo sviluppo di fibro-adiposi e instabilità elettrica in questi casi, e le interpretazioni, del tutto ipotetiche, sottolineano che anche meccanismi diversi dal modello desmosomiale possono contribuire alla determinazione della malattia e che sono necessari ulteriori studi per indagare e confermare le basi genetiche della cardiomiopatia aritmogena.

Gene transforming growth factor beta 3: si tratta di una citochina membro della famiglia dei fattori di crescita, ad effetto pleiotropico, col compito di stimolare la produzione di componenti della matrice extracellulare, e pertanto la fibrosi. Mutazione a carico di

questo gene conducono alla sua sovraespressione. Si ipotizza inoltre che moduli l'espressione dei geni che codificano per le proteine desmosomiali³⁸⁻³⁹.

Desmina: è una proteina che gioca un ruolo chiave nel network di segnali tra i miociti e risulta fondamentale nell'organizzazione del citoscheletro e nel mantenimento della struttura dei cardiomiociti. E' generalmente correlata a un gruppo di patologie che coinvolgono spesso sia il muscolo scheletro sia cardiaco, conducendo a un fenotipo di cardiomiopatia dilatativa e restrittiva. Tuttavia Sono piuttosto rare le segnalazioni di casi con diagnosi certa di CA e associati a mutazioni a carico di questo gene.⁴⁰⁻⁴¹

AlfaT-catenina: L'alfa catenina è una molecola citoplasmatica espressa nei cardiomiociti e coinvolta nel mantenimento della stabilità del legame intercellulare a livello dei dischi intercalari e dell'area composita, in particolare mediante la sua interazione con la plakophilina-2. E' del 2013 la prima segnalazione di Van Hengel e coll⁴². Essi hanno identificato una mutazione a carico del gene CTNNA3 che codifica per l'alfa catenina in 2/76 pazienti con diagnosi di ARVC certa secondo i criteri della Task Force e risultati non portatori di mutazioni desmosomiali.

Phospholambano: è una proteina della membrana cellulare che regola i canali del calcio. Tale mutazione è stata recentemente descritta da Groeneweg e coll nel 32% di casi con diagnosi certa in cui non sono state identificate mutazione dei geni desmosomiali^{43,44}. E' associata ad un fenotipo particolarmente severo con interessamento biventricolare e con un pattern elettrocardiografico peculiare caratterizzato da severa riduzione dei potenziali periferici.

TMEM 43: si tratta di un gene coinvolto nelle vie dell'adipogenesi (PPARgamma, fattore di trascrizione per l'adipogenesi). L'associazione tra mutazioni a carico di tale gene e la displasia aritmogena è ipotizzata in due differenti casistiche. La prima, pubblicata da Merner e coll nel 2008 è relativa a 15 famiglie originarie delle isole canadesi Newfoundland , identifica una mutazione in un locus genico altamente conservato e pertanto molto probabilmente patogeno, come dimostrato dall'assenza di tale mutazione in un vasto gruppo di controllo di soggetti sani provenienti dalla stessa area geografica⁴⁵. La seconda, che proviene dall'UK, pubblicata recentemente da Haywood e coll segnala la presenza di varianti ad alta probabilità patogena in 2 su 143

probandi⁴⁶.

Titina: l'ipotesi di una possibile correlazione tra la titina e la displasia aritmogena è stata posta in seguito all'osservazione che tale proteina, sarcomerica, si trova in diretto e stretto contatto con i dischi intercalari. Classicamente è più che altro conosciuta come costituente dell'architettura dei sarcomeri e coinvolta in fenotipi quali la cardiomiopatia dilatativa e ipertrofica. Taylor e coll hanno identificato varianti di sequenza nel 18% di probandi affetti da ARVC⁴⁷. Il fenotipo comprendeva severo interessamento biventricolare con sostituzione fibroadiposa, aritmie maligne e blocchi atrioventricolari e intraventricolari, configurando una "overlap syndrome".

Lamina: è una proteina della matrice nucleare le cui mutazioni sono descritte come associate a diverse condizioni con fenotipi anche molti differenti (laminopatie). Quarta e coll descrivono nel 2012 la presenza di varianti del gene lamina A/C e l'assenza di mutazioni desmosomiali nel 4% dei pazienti con diagnosi di ARVC (totale 108 pazienti)⁴⁸.

PATOGENESI

L'ipotesi eziopatogenetica attualmente più accreditata è che le mutazioni a carico dei geni che codificano per le proteine desmosomiali portano al danneggiamento della funzione stessa del desmosoma, rendendo tali strutture più vulnerabili allo stress meccanico. Anche se tutte le cellule presentano le proteine mutate, il danno prevale almeno inizialmente a livello delle aree miocardiche più sottili pertanto si manifestano più precocemente danni a livello del triangolo della displasia nel ventricolo destro e della parete infero-posteriore nel ventricolo sinistro, risparmiando il setto. Le condizioni di aumentato stress parietale provocherebbero il distacco e la morte cellulare con un danno miocardico accompagnato da infiammazione. Si avvierebbe così un processo riparativo mediante sostituzione fibro-adiposa^{49,50}.

Oltre al loro ruolo nell'architettura dei tessuti, i desmosomi partecipano alla costituzione di un complesso network di segnali cellulari, tra cui quello della Wnt/ β -catenina è il più

conosciuto. Difetti in questa via di segnalazione pare che conducano all'apoptosi cellulare e alla sovraespressione di fattori di trascrizione legati all'adipogenesi (PPARgamma) con transdifferenziazione di cellule miocardiche in adipociti. L'ipotesi di un difetto di segnalazione intracellulare del sistema Wnt/ β -catenina implica un ruolo delle proteine d'adesione, non solo come attori passivi nel mantenimento dell'adesione meccanica tra cellule, ma anche come regolatori di apoptosi e nella differenziazione cellulare.

La progressione della malattia sembrerebbe essere collegata a fasi di riacutizzazione, le "hot phases", periodiche accensioni di malattia, nel contesto di una malattia più o meno stabile. Queste esacerbazioni possono essere clinicamente silenti nella maggior parte dei pazienti ma a volte possono essere caratterizzate da una manifestazione clinica a tipo miocardite acuta con dolore toracico, rialzo dei valori di troponina sierica e aritmie fatali. All'analisi istologica post mortem la prevalenza di infiammazione è molto variabile (dal 5.5 al 79%); l'analisi col microscopio elettronico rivela la presenza di linfociti circondati da foci necrotici o miociti degenerati; sono riportati anche casi di polimorfonucleati con necrosi miocitaria acuta/subacuta¹¹.

ISTOPATOLOGIA

Macroscopicamente

I cuori espantati presentano un ventricolo destro dilatato ricoperto da tessuto adiposo. E' presente solitamente una sostanziale infiltrazione fibro-adiposa (>50%) del ventricolo destro a partenza dalla zona sub-epicardica, intervallata da stralci di miociti normali o in atrofia, che raggiunge infine gli ultimi strati muscolari endocardici, diventando quindi trans murale.

L'infiltrazione adiposa non è un requisito appartenente unicamente all'ARVC: infatti individui anziani e sovrappeso possono presentare una certa quota di infiltrazione adiposa a livello della regione anteroapicale, denominata "adipositas cordis". Per parlare

di cardiomiopatia aritmogena è fondamentale associare a tale rilievo la fibrosi sostitutiva e le alterazioni degenerative dei cardiomiociti (atrofia, ipertrofia, vacuolizzazione), responsabili della progressiva atrofia della muscolatura ventricolare. L'infiltrazione fibro-adiposa porta allo sfiancamento della parete libera del ventricolo e alla formazione di aneurismi, tipicamente localizzati nel cosiddetto "triangolo della displasia" (parte inferiore, apicale e infundibolare del ventricolo destro). Presente in 20-50% dei casi di autopsia, l'aneurisma è strettamente associato alla patologia ma non patognomonico, potendo essere la spia di infarto miocardico pregresso, sarcoidosi cardiaca, CMPI, malattia di Chagas o trauma. Cuori di pazienti con patologia in stadio finale e scompenso cardiaco congestizio hanno mostrato una grande prevalenza di interessamento bi ventricolare, di solito con la presenza di multipli aneurismi e aspetto della parete libera "a pergamena". Più della metà degli studi post-mortem sono caratterizzati da interessamento ventricolare sinistro, solitamente limitato al subepicardio della parete libera postero-laterale. Il setto interventricolare è solitamente risparmiato⁵¹⁻

55

Microscopicamente

L'istologia del miocardio ventricolare presenta severa atrofia del miocardio, sostituita da tessuto fibro-adiposo, fenomeno di riparazione conseguente alla morte cellulare. Morte miocitaria di singoli o multipli miociti può essere ritrovata all'istologia, come prova dell'acquisita natura dell'atrofia miocardica e può essere associata o meno a infiltrati infiammatori. Sono inoltre presenti spesso alterazioni miocitarie "cardiomiopatiche" come vacuolizzazione, nuclei dimetrici e dismorfici, ipertrofia e aspetti di adipogenesi⁵¹⁻

55

CLINICA E STORIA NATURALE DELLA MALATTIA

Frequentemente la malattia si presenta clinicamente durante l'adolescenza, tra la seconda e la quarta decade di vita. Tuttavia sono ormai ampiamente descritti anche casi

ad esordio più tardivo (oltre quinta decade di vita)⁵⁶.

La cardiomiopatia aritmogena deve il nome all'importante instabilità elettrica ampiamente documentata anche nelle fasi iniziali della malattia, tanto da precedere in diversi casi le alterazioni strutturali. Il meccanismo elettrofisiologico principale delle aritmie è il rientro nelle aree di sostituzione fibro-adiposa. Anche il rimodellamento delle giunzioni cellulari può condurre ad una conduzione eterogenea contribuendo alla genesi della aritmie specie nella fasi occulte della malattia.

Classicamente la storia naturale della malattia è considerata divisa in 4 fasi distinte⁵⁷⁻⁵⁹.

- i. Fase “occulta”: spesso i pazienti sono asintomatici ma ciò nonostante sono a rischio di morte improvvisa che ne può essere la prima manifestazione, soprattutto in occasione di sforzi intensi/attività sportiva. Le alterazioni strutturali, quando sono presenti, sono minime, difficilmente individuabili e in genere confinate nel cosiddetto “triangolo della displasia”, ovvero inflow, outflow e apice del ventricolo destro.
- ii. Fase “manifesta”: le alterazioni morfologiche sono più evidenti e la clinica è caratterizzata da cardiopalmo, sincopi, dolore toracico. Le aritmie ventricolari, semplici o complesse, non sono necessariamente correlate alla disfunzione ventricolare.
- iii. Fase dello scompenso ventricolare destro: le alterazioni morfo-funzionali sono molto evidenti con progressiva perdita del miocardio ventricolare e conseguente deficit di pompa. In questa fase si ritiene che il ventricolo sinistro sia risparmiato. Le aritmie continuano ad avere un ruolo di rilievo.
- iv. Fase avanzata: rappresenta la fase della malattia che arriva al coinvolgimento anche del ventricolo sinistro e caratterizzata da un quadro clinico di scompenso biventricolare end stage che può condurre il paziente al trapianto cardiaco. Il quadro aritmico in questo stadio si fa più complesso con maggiore tendenza a sviluppare aritmie a origine da diversi foci e pertanto a differente morfologia. Subentrano anche altre complicanze quali la trombosi endo-ventricolare e la fibrillazione atriale.

DIAGNOSI

A causa della natura non specifica dei reperti diagnostici, nel 1994, una Task Force internazionale propose uno score a punteggio per la diagnosi clinica di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro, che facilitasse il riconoscimento e l'interpretazione di caratteristiche cliniche e strumentali spesso aspecifiche.

I criteri diagnostici proposti nel 1994 hanno dimostrato scarsa sensibilità nell'identificazione di fenotipi precoci/minori, in particolare nel contesto di un ARVC familiare, pertanto nel 2010 ne è stata proposta una revisione^{24,25} (Tabella 1). Sono stati inseriti criteri quantitativi all'imaging cardiaco e le anomalie riscontrate sono state definite sulla base del confronto con un gruppo controllo di individui sani. La diagnosi si effettua dunque tuttora tramite score a punteggio desunto dalla valutazione di dati ECG, ECG-Holter, ecocardiografici, di risonanza magnetica, biopsia endomiocardica ed anamnesi familiare, suddivisi in 5 differenti categorie e con criteri quantitativi e qualitativi definiti maggiori o minori in base alla forza di associazione con la malattia. Combinando tra loro i criteri maggiori e minori attenuti dalle 6 diverse categorie la diagnosi sarà da considerare:

- CERTA: 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore e 2 minori o 4 criteri minori
- BORDERLINE: 1 criterio maggiore e 1 minore o 3 criteri minori
- POSSIBILE: 1 criterio maggiore o 2 minori

La Task Force ha proposto anche una revisione anche per la valutazione di familiari di primo grado di pazienti sicuramente affetti. In questo caso la diagnosi di cardiomiopatia aritmogena si pone in presenza di almeno uno dei seguenti elementi:

- 1) inversione dell'onda T nelle precordiali destre V1-V3 in individui di età superiore a 14 anni
- 2) potenziali tardivi al SAECG
- 3) tachicardia ventricolare a morfologia blocco di branca sinistra in ECG, ECG- Holter o durante esercizio oppure > 200 extrasistoli ventricolari nelle 24 ore
- 4) dilatazione globale lieve o riduzione della frazione di eiezione del ventricolo destro

con normale ventricolo sinistro o dilatazione segmentale lieve del ventricolo destro o ipocinesia regionale del ventricolo destro

DISPLASIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO SINISTRO

Il possibile interessamento del ventricolo sinistro nella cardiomiopatia aritmogena è un fatto ormai noto, descritto sin dagli albori dei primi studi autoptici. E' noto anche il suo interessamento nel contesto della fase avanzata della malattia, come progressione di una condizione che interessa prevalentemente e originariamente il ventricolo destro^{53,54,57}.

E' invece patrimonio recente l'identificazione in vivo di una condizione che interessa primariamente il ventricolo sinistro, si manifesta con un'importante instabilità aritmica, colpisce famiglie con elevata penetranza, presenta caratteristiche elettrocardiografiche peculiari, mostra un pattern di risonanza magnetica del tutto particolare ed è geneticamente associata a mutazioni dei geni desmosomiali. E' possibile che la sua prevalenza sia stata ad oggi sottovalutata in quanto misdiagnosticata per una cardiomiopatia dilatativa⁶⁰⁻⁶⁵.

La cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro è stata descritta nelle sue caratteristiche più salienti per la prima volta nel 2008 da Sen-Chowdhry e coll⁶¹. L'esordio della malattia può verificarsi in un ampio spettro di età, dall'adolescenza sino all'ottava decade. L'esame obiettivo spesso è negativo e i sintomi di esordio sono palpitazioni o sincopi. Le aritmie ventricolari, tipicamente con morfologia a tipo blocco di branca destra, generalmente sono di entità e frequenza sproporzionata rispetto al grado di disfunzione ventricolare. Molti pazienti hanno spesso dei foci aritmici aggiuntivi anche ad origine dal ventricolo destro. L'ECG standard mostra una deviazione dell'asse a sinistra e alterazioni della ripolarizzazione ventricolare con onde T negativa a sede laterale e/o inferiore. Le caratteristiche morfofunzionali rilevate mediante ecocardiogramma e Risonanza magnetica cardiaca evidenziano disfunzione sistolica globale o alterazioni della cinetica segmentaria del ventricolo sinistro. La risonanza magnetica con gadolinio evidenzia uno degli aspetti chiave per la diagnosi di

Displasia aritmogena del ventricolo sinistro, ovvero la tipica distribuzione a livello del subepicardio-mediomiocardio del late gadolinium enhancement, prevalentemente a livello della parete inferiore e laterale. Nel 20% dei pazienti viene identificata una distribuzione circonferenziale del LGE. L'estensione della fibrosi ha mostrato una forte correlazione con il rischio di aritmie maligne e spesso la presenza di severa fibrosi alla risonanza magnetica non si associa ad alterazioni della cinetica segmentaria del ventricolo sinistro né a dilatazione o evidente disfunzione sistolica, è questo può contribuire ad un mancato riconoscimento diagnostico della malattia con ecocardiogramma. Anche il ventricolo destro mostra o può mostrare alterazioni destrettuali della cinetica segmentaria, dilatazione e disfunzione sistolica ma è interessato in entità minore rispetto al ventricolo sinistro. La morte cardiaca improvvisa è la conseguenza più grave della malattia, mentre lo scompenso cardiaco è un evento più raro. Nella loro casistica Sen-Chowdhry e coll hanno identificato mutazioni causative a carico dei geni desmosomiali in un terzo della popolazione. I reperti anatomopatologici identificati sono del tutto sovrapponibili a quanto descritto per la classica displasia aritmogena del ventricolo destro, ovvero atrofia dei miociti, sostituzione fibro-adiposa e infiltrati infiammatori cronici.

TERAPIA

Il primo obiettivo nell'impostare una corretta terapia nei pazienti con ARVC è prevenire la morte cardiaca improvvisa. Analisi cliniche e anatomopatologiche retrospettive di serie di pazienti hanno portato all'identificazione di una serie di fattori di rischio per morte cardiaca improvvisa, tuttavia il reale ruolo prognostico di questi fattori e/o la loro combinazione non è stata valutata e validata mediante studi prospettici, e l'imprevedibilità della morte cardiaca improvvisa in diversi casi spiega la tendenza ad effettuare l'impianto di un ICD anche dopo una stratificazione del rischio empirica.

Quali fattori di rischio fortemente predittori di aritmie maligne vi sono la presenza di arresto cardiaco rianimato/FV, la tachicardia ventricolare con risentimento

emodinamico, la sincope e l'attività fisica intensa. Sono riconosciuti come fattori di rischio anche la giovane età alla diagnosi, la presenza di tachicardie ventricolare emodinamicamente ben tollerate, la tachicardia ventricolare non sostenuta, la severa disfunzione del ventricolo destro e l'interessamento del ventricolo sinistro. Appare invece meno chiaro il possibile ruolo prognostico della storia familiare di morte cardiaca improvvisa, l'inducibilità di aritmie ventricolari allo studio elettrofisiologico, la presenza di specifiche mutazioni genetiche e la presenza di > 1000 BEV all'Holter 24 ore.

L'attività sportiva/fisica intensa si è dimostrata incrementare il rischio di morte cardiaca improvvisa di 5 volte nei pazienti con ARVC in quanto l'aumento del volume con lo stiramento del miocardio e la stimolazione adrenergica sono i maggiori trigger per le aritmie ventricolari⁶⁶⁻⁶⁹. In aggiunta pare che lo stress meccanico della parete ventricolare possa accelerare la progressione della malattia⁶⁹. Questo è sufficiente per la prima importante implicazione in presenza di diagnosi di ARVC, la controindicazione alla terapia fisica intensa e competitiva.

L'importanza della sincope come fattore di rischio di morte cardiaca improvvisa è stata introdotta per la prima volta da Marcus e Coll⁷¹ e successivamente confermata in svariati studi^{72, 73}. Pare che la storia di sincope recente (< 6 mesi) sia particolarmente correlata ad una espressione aritmica più maligna.

La severa disfunzione del ventricolo destro e l'interessamento del ventricolo sinistro sono chiaramente associati ad una prognosi peggiore in termini di mortalità e nello studio di Peters è risultata correlare con la morte cardiaca improvvisa. La disfunzione del ventricolo destro è correlata anche con attivazioni appropriate del ICD nei lavoro pubblicati da da Witcher e Rougin⁷⁴⁻⁷⁵.

Tra i parametri elettrocardiografici, l'aumento della durata del QRS, la presenza di potenziali tardivi sembrano correlare con una maggiore instabilità aritmica⁷². Recentemente Bhonsale e coll⁷⁰ hanno identificato pattern elettrocardiografici che potenzialmente riflettono una maggiore suscettibilità aritmica, attribuendo categorie di rischio incrementali in base alla severità delle alterazioni della ripolarizzazione (in particolare il numero delle derivate con onde T invertite) e della depolarizzazione; inoltre hanno valorizzato quale possibile fattore di rischio la presenza di numerose

extrasistoli ventricolari all'ECG Holter (> 760/24 h).

Il ruolo dello studio elettrofisiologico per la stratificazione del rischio aritmico nella cardiomiopatia aritmogena è controverso. Tuttavia le correlazioni tra la positività dello studio elettrofisiologico e le attivazioni appropriate dell'ICD appaiono deboli e i dati sino ad ora disponibili non supportano il suo utilizzo routinario.

L'ablazione transcateretere attualmente è indicata come palliativo nei casi di aritmie incessanti e refrattarie, anche in presenza di ICD, o in presenza di tachicardia ventricolare a singola morfologia con origine ben localizzabile. Gli studi pubblicati sui dati relativi alle attivazioni degli ICD nella ARVC, in prevenzione primaria e secondaria, ci forniscono informazioni sulla stratificazione del rischio basata sulle attivazioni e identificano quei predittori di attivazioni appropriate il precedente arresto cardiaco o tachicardia ventricolare con risentimento emodinamico, l'interessamento del ventricolo sinistro e la giovane età⁷⁷.

Dunque accanto alla modificazione dello stile di vita, le opzioni terapeutiche nella ARVC comprendono l'uso di farmaci antiaritmici, l'ablazione, l'impianto di ICD, la terapia antiscampo e il trapianto cardiaco. La terapia antiaritmica è finalizzata al controllo delle aritmie ventricolari in paziente con e senza ICD. L'esperienza più ampia nella scelta della terapia antiaritmica ci è fornita da Witcher e coll⁷⁵ nel cui lavoro emerge quale miglior farmaco antiaritmico il sotalolo, seguito da betabloccanti, amiodarone e verapamil.

E' ancora dibattuta la necessità di somministrare terapia anticoagulante orale ai pazienti con ARVC con aneurismi identificabili e/o con interessamento del ventricolo sinistro. Uno studio retrospettivo in merito ha riportato l'incidenza annuale di tromboembolismo pari a 0,5%⁷⁸.

CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA, SCOMPENSO CARDIACO E TRAPIANTO DI CUORE

E' noto che i pazienti con displasia aritmogena possono presentare scompenso cardiaco

destro o biventricolare anche severo, e che questo li può condurre a morte e trapianto cardiaco.

Le casistiche più rilevanti riportano una prevalenza di scompenso cardiaco all'esordio della malattia variabile tra il 5 e il 10% dei casi⁷⁹⁻⁸⁰.

Nel 2004 Hulot e coll hanno analizzato i dati di 130 pazienti con diagnosi certa di ARVC/D⁸¹; scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA > I era presente in meno dell' 11 % della casistica ma lo scompenso terminale si è dimostrato la causa di morte nel 2/3 dei decessi.

Peters et coll¹⁰² hanno dimostrato che una percentuale di pazienti affetti da ARVC/D in un arco di tempo variabile (4-8 anni) sviluppa segni clinici di scompenso cardiaco, la maggior parte dei quali dopo la comparsa all'ECG standard di blocco di branca destra completo.

In linea generale la fisiopatologia dello scompenso cardiaco nella displasia aritmogena è a tutt'oggi attribuita alla progressione della malattia, in termini di disfunzione ventricolare destra severa, più frequentemente associata anche a disfunzione ventricolare sinistra⁷⁹⁻⁸⁰⁻⁸².

Conseguentemente, anche il trapianto cardiaco, è considerata un'opzione nella fase avanzata della malattia, quando la progressione della disfunzione ventricolare è tale da condurre a scompenso refrattario alla terapia medica tradizionale. In letteratura sono segnalati singoli case report o al massimo piccole serie relative al trapianto cardiaco nella ARVC. L'analisi dei cuori espantati mostra un interessamento biventricolare nella maggior parte dei casi, come illustrato nella Tabella sottostante⁸¹⁻⁸⁹.

Paper	Numero casi	Caratteristiche anatomopatologiche
Wei J et al. Diagnostic Pathology 2012	1 caso	Massivo interessamento VDX + Vsn + linfociti
Goland et al. Can J Cardiol 2008	1 caso	
Kahveci et al. Arch Turk Soc Cardiol 2008	1 case	biventricolare
Fiorelli et al. Transplantation Proceedings 2009	4 casi	biventricolare
Wang Hy et al. Zhonghua Bing Li Xue Zhi 2008	8 casi	Solo Vdx 1 caso biventricolare 6 casi prev. Vsn 1 caso
Pinamonti et al. European Heart Journal 2011	7 casi	
Tedford et al. John Hopkins ARVD Program Registry. JACC 2012	18 casi	
Noorman et al. Hearth Rhythm 2013	1 case	Biventricolare + SIV
Yoda et al. Ann Thorac Surg 2005	3 caso	
D'Amati et al. Human Pathology 2001	14 casi	Solo Vdx 3 casi Biventricolare 11 casi

Revisione della letteratura dei casi di ARVC sottoposti a trapianto cardiaco.

SCOPI DELLO STUDIO

Gli obiettivi dello studio sono due.

1. La definizione della prevalenza e dell'incidenza dello scompenso cardiaco nella nostra popolazione, nonché del profilo clinico, elettrocardiografico ed ecocardiografico, dei pazienti con cardiomiopatia aritmogena e scompenso cardiaco end stage. Lo studio si avvale di un setting molto particolare, questo Istituto, centro di riferimento per le cardiomiopatie e dotato di programma dedicato allo scompenso cardiaco end stage e il trapianto di cuore, tale da offrire una finestra di osservazione del tutto particolare su questa patologia.
2. La descrizione del substrato anatomopatologico della CA nei casi di scompenso cardiaco end stage, grazie alla collaborazione tra questo Istituto e gli Istituti di Cardiologia e di Anatomia Patologica di Padova, con la possibilità di analisi sul più grande numero di cuori espantati disponibile a nostra conoscenza sino ad oggi.

MATERIALI E METODI

Nello studio sono stati inclusi i pazienti seguiti presso il Policlinico S. Orsola –Malpighi di Bologna, valutati retrospettivamente a partire dal 1990 sino a giugno 2013, con diagnosi di Displasia Aritmogena, che soddisfacessero i criteri diagnostici della recente Task Force²⁴⁻²⁵. Sono inoltre stati inclusi pazienti con diagnosi di ARVC posta dopo il trapianto cardiaco sulla base di criteri anatomopatologici tipici⁹⁰.

Lo studio è articolato in tre fasi: la descrizione del profilo clinico e strumentale della popolazione generale di studio; il confronto dei principali parametri clinici e strumentali dei pazienti con e senza scompenso cardiaco end stage (inteso come classe NYHA III-IV alla prima osservazione o emersa durante il periodo di follow-up) ed infine l'analisi dettagliata del quadro clinico, strumentale, emodinamico ed anatomopatologico dei pazienti con ARVC sottoposti a trapianto cardiaco.

Di ogni paziente sono stati considerati i dati clinici all'esordio e durante il follow-up, le principali caratteristiche elettrocardiografiche e morfofunzionali (ecocardiogramma e risonanza magnetica cardiaca con Gadolinio)⁹²⁻⁹⁶, il profilo emodinamico e la valutazione anatomopatologia quando disponibile.

I dati clinici oggetto di interesse sono stati la presenza di familiarità per cardiomiopatia non specificata, morte cardiaca improvvisa o cardiomiopatia aritmogena; la presentazione clinica all'esordio secondo una manifestazione classica aritmica (cardiopalmi, lipotimie, sincope, arresto cardiaco resuscitato), screening familiare in assenza di sintomi, identificazione di un ECG patologico in assenza di sintomi, dolore toracico con quadro tipo miocardite acuta, dispnea da sforzo, scompenso cardiaco severo in classe funzionale NYHA III-IV; l'età dei pazienti all'esordio dei sintomi, al primo contatto col centro, alla diagnosi. Quali dati clinici di rilievo durante il periodo di follow-up abbiamo considerato l'impianto di defibrillatore, la presenza e il numero di attivazioni appropriate e le complicanze ICD-relate (scariche inappropriate, decubito, infezione della tasca, spostamento di elettrocatteter, endocardite infettiva su catetere), la comparsa di scompenso cardiaco severo (classe funzionale NYHA III-IV), trapianto cardiaco, ictus e morte.

Sono stati analizzati i tracciati il più possibile temporalmente vicini al momento del primo contatto col centro, considerando i principali parametri standard (impegno atriale destro e sinistro, deviazione assiale destra e sinistra, durata del QRS, emiblocco anteriore sinistro, blocco di branca sinistra e destra, ritardo aspecifico intraventricolare, QRS score totale, QRS score nelle derivazioni periferiche e precordiali, presenza di onde Q di pseudonecrosi) e i parametri tipici della cardiomiopatia aritmogena ovvero la presenza di onde epsilon e la loro localizzazione, la presenza e la sede di onde T invertite, la presenza di ritardo di conduzione isolato alle precordiali destre (QRS > 110 msec solo in V1-V3 in assenza di blocco di branca destra completo) e la presenza di ritardo terminale del QRS isolato alle precordiali destre (durata dal nadir onda S – fine del QRS \geq 55 msec in V1-V3 isolato in assenza di blocco di branca destra completo) (28, 35-37).

I dati morfofunzionali sono stati valutati in riferimento all'ecocardiogramma al tempo

del primo contatto col centro e alla risonanza magnetica cardiaca con Gadolinio, quando eseguita. Sulla base dei reperti morfologici e alla caratterizzazione tissutale abbiamo definito l'interessamento del ventricolo destro isolato, del ventricolo sinistro isolato o l'interessamento di entrambi i ventricoli. Più in particolare tra i dati ecocardiografici abbiamo annotato la presenza e la sede dei disordini contrattili (bulging, discinesie e acinesie), e dati quantitativi: il diametro telediastolico del ventricolo destro (diametro VdxTD), diametro tele diastolico del ventricolo sinistro (diametro Vsn TD), il diametro del tratto di efflusso del ventricolo destro (RVOT), il volume TD del ventricolo sinistro e il volume indicizzato per BSA, l'area telediastolica del ventricolo destro la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, la frazione di accorciamento del ventricolo destro.

In un sottogruppo di pazienti è stata condotta l'analisi molecolare per la ricerca di mutazioni a carico dei principali geni che codificano per le proteine desmosomiali, in particolare è stata effettuata l'analisi molecolare dei geni *PKP2* (12p11), *DSP* (6p24), *JUP* (17q21), *DSC2* (18q12.1) e *DSG2*

(18q12.1-q12.2).

Nella fase di confronto dei principali parametri tra il gruppo di pazienti con e senza scompenso cardiaco severo, per il primo gruppo di pazienti si è fatto riferimento ai dati elettrocardiografici ed ecocardiografici all'epoca dell'ingresso in classe funzionale NYHA III-IV.

Tutti i cuori espantati, analizzati e disponibili presso l'istituto di anatomia patologica del Policlinico o presso l'Istituto di Anatomia Patologica di Padova, sono stati esaminati da due cardio-anatomopatologi in accordo con le recenti raccomandazioni⁹⁷⁻¹⁰¹. I cuori sono stati sezionati secondo due tagli standard, la sezione quattro camere e un taglio asse corto a livello medio ventricolare e successivi tagli paralleli distanziati di 1 cm tra loro sino all'apice. L'analisi macroscopica del cuore ha previsto il peso, la misura del diametro trasversale e longitudinale, la quantificazione del grasso epicardico, l'esame dei lembi valvolari, la descrizione dettagliata del decorso e delle eventuali lesioni delle coronarie, le dimensioni di entrambi i ventricoli (normali, ridotti, dilatati), lo spessore del setto interventricolare e della parete libera di entrambi i ventricoli trabecole escluse, misurato a 3 livelli (terzo superiore a distanza di 2 cm dalle valvole atrioventricolari,

terzo medio e terzo inferiore in corrispondenza dell'apice), lo spessore del tratto di efflusso di entrambi i ventricoli e l'aspetto del miocardio ventricolare in particolare riguardo alla sostituzione fibrosa e adiposa. E' inoltre ricercata la presenza di aneurismi parietali con la tecnica della trans illuminazione. L'analisi microscopica dei cuori ha previsto un vasto campionamento (20-30 campione per cuore) comprendendo prelievi dal setto e da entrambi i ventricoli, a partire dalla sezione trasversale medio ventricolare, il reperimento di 2 ulteriori campioni dal ventricolo destro, sinistro e dal setto a distanza di 2 cm dalla sezione medio ventricolare rispettivamente verso il piano valvolare e l'apice, 2 campioni dal tratto di efflusso di entrambi i ventricoli, campioni dalle porzioni aneurismatiche sottotricuspidali o della parete libera del ventricolo destro, campioni aggiuntivi dalle aree con maggiore infiltrazione fibro-adiposa e da qualsiasi altra area macroscopicamente alterata, sezioni delle arterie coronarie, e campioni da entrambi gli atri e i lembi valvolari. I campioni sono stati fissati in paraformaldeide al 10%, e incorporati in paraffina. Da ogni blocco di paraffina sono state tagliate delle micro sezioni (2mcm), fissati in ematossilina-eosina e trattate con la colorazione tricromica di Azan-Mallory, van Gieson o rosso Sirius. Sono state descritte le alterazioni istologiche del miocardio e dell'interstizio. L'estensione della sostituzione fibroadiposa in entrambi i ventricoli e il setto è stata valutata con l'analisi di una sezione trasversale dei cuori a livello medioventricolare. Sono stati considerati tre segmenti, quello anteriore, laterale e posteriore per ogni ventricolo e un segmento anteriore e posteriore per il setto interventricolare. Ad ogni segmento è stato attribuito un punteggio in base all'estensione della sostituzione fibro-adiposa, ovvero punteggio 0 in presenza di normale rappresentazione della parete, 1 sostituzione fibro-adiposa solo dell'epicardio, 2 sostituzione nell'epicardio e subepicardio e punteggio pari a 3 in caso di sostituzione transmurale. Sono stati analizzati anche i segmenti apicali nel loro versante destro, sinistro e settale.

ANALISI STATISTICA

Le variabili categoriche sono state espresse come numero assoluto e percentuale sul totale, le variabili continue come media \pm deviazione standard.

Le correlazioni tra i dati raccolti sono state compiute con test del chi-quadro per le variabili categoriche, mentre le variabili continue sono state confrontate con test T Student. Le curve di sopravvivenza sono state calcolate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier e il confronto tra le curve è stato valutato mediante il log-rank test.

RISULTATI

La popolazione generale oggetto dello studio è costituita da 64 pazienti (56 probandi e 8 familiari). Nella sezione dello studio dedicata all'analisi istopatologica sono stati valutati 36 cuori espantati, 16 disponibili nel centro Bolognese e gli altri 20 nel centro di Padova.

La diagnosi di ARVC è stata posta, nella casistica di Bologna, in accordo con i criteri della recente TASK FORCE del 2010 in 59/64 casi e in seguito all'analisi anatomopatologica del cuore espantato nei rimanenti 5 casi; in questi casi la diagnosi clinica-ecocardiografica precedente al trapianto cardiaco era stata di cardiomiopatia dilatativa. Analogamente, per la casistica del centro Padovano in 11/20 casi la diagnosi di ARVC è stata posta in accordo con i criteri diagnostici clinici e strumentali dettati dalla Task Force, ed in seguito all'analisi del cuore espantato nei rimanenti pazienti, con diagnosi antecedente al trapianto di cardiomiopatia dilatativa in 8 casi e cardiomiopatia dilatativa associata a miocardio non compatto nel rimanente caso.

Le principali caratteristiche cliniche dei pazienti alla presentazione e i dati relativi al follow-up, l'analisi dei principali parametri elettrocardiografici ed ecocardiografici sono riassunti rispettivamente nella Tabella 2, 3 e 4.

In sintesi la popolazione oggetto di studio è costituita prevalentemente da maschi (64%) con età di esordio dei sintomi di 42 anni \pm 15 ed una età alla diagnosi di 45 \pm 15 anni. Era presente una storia familiare di Cardiomiopatia nota o morte cardiaca improvvisa nel 42% dei casi.

Come mostrato nella Figura 1, l'esordio clinico della malattia si è dimostrato mediante manifestazione classica aritmica nel 55% dei casi (36 pazienti) comprendendo lipotimie, cardiopalmo, sincope e arresto cardiaco rianimato, il 27% dei pazienti è giunto alla diagnosi in assenza di sintomatologia (screening familiare o rilievo casuale di ECG patologico) e il 14% (9 casi) di essi presentava scompenso cardiaco avanzato già alla prima osservazione; in tre casi la malattia si è manifestata con un quadro a tipo miocardite acuta con dolore toracico e rialzo dei valori di Troponina sierica.

Il periodo di follow-up medio dei pazienti è stato 110 \pm 90 mesi e durante il FUP il 55% di essi ha sperimentato un evento (morte, ictus, scarica appropriata del defibrillatore o trapianto cardiaco) con un follow-up libero da eventi illustrato nella FIG 2. Dieci pazienti hanno sviluppato durante il follow-up scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA III-IV con un'incidenza pari al 2.3 % per persone per anno, con un totale del 30% dei pazienti in scompenso cardiaco avanzato, insorto ad una età media di 44 \pm 11 anni. Sedici pazienti (25%) sono stati sottoposti a trapianto cardiaco (età media al trapianto 44 \pm 12 anni). Il defibrillatore era presente sin dalla prima osservazione in 5 casi (8%) e in altri 37 è stato impiantato successivamente. In totale il 65% dei pazienti era portatore di defibrillatore e quasi la metà di essi ha ricevuto una attivazione appropriata del dispositivo (20 casi su 42, 48%) con una età media al primo intervento di 47 \pm 16 anni. Complicanze ICD-relate si sono verificate nel 36% casi, con maggiore prevalenza di scariche inappropriate del dispositivo (19% dei portatori di ICD).

In 3 pazienti non è stato possibile analizzare il tracciato ECG in quanto portatori di PM e PM dipendenti. L'analisi dei tracciati elettrocardiografici (Tabella 3) ha mostrato un'alta prevalenza di onde epsilon (in diverse derivazioni), frequenti onde T negative, bassi potenziali periferici e onde Q di pseudo necrosi.

La valutazione morfologica fornita dalla lettura integrata dell'ecocardiogramma e della risonanza magnetica cardiaca ha mostrato un interessamento biventricolare nel 50% dei

casi, isolato al ventricolo destro nel 43% dei pazienti e isolato al ventricolo sinistro nel 7%. La Risonanza magnetica cardiaca con Gadolinio è stata eseguita in 20 casi, evidenziando la presenza di sostituzione fibrosa e/o adiposa in 15 casi. All'ecocardiogramma il ventricolo destro appariva dilatato nel 78% dei casi (valori medi: diametro TD medio 31 ± 10 mm, area TD 32 ± 9 cm², diametro RVOT 38 ± 7 mm), globalmente ipocinetico nel 76% dei casi (frazione di accorciamento $29 \pm 11\%$) e con bulging e segmenti acinetici identificabili rispettivamente nel 60% e nel 37 dei casi. Il ventricolo sinistro appariva di normali dimensioni nel 66% dei casi, (valori medi: diametro TD 52 ± 7 mm, volume TD 114 ± 41 ml, volume indicizzato per superficie corporea (64 ± 23 mlm²), con disfunzione sistolica presente nel 50% dei casi e, quando presente, lieve (frazione di eiezione media pari a $51 \pm 16\%$), con aree di acinesia distrettuale identificabili nel 29% dei casi.

In 3 casi, membri della stessa famiglia, è stata posta diagnosi di Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro sulla base del caratteristico pattern elettrocardiografico (onde T negative nelle derivazioni laterali), di risonanza magnetica (late gadolinium enhancemet a livello subepicardico indicativo di fibrosi con la caratteristica distribuzione ad anello) e sulla scorta dell'esito della mutazione genica identificata nel gene Desmoplakina e dimostratasi co-segregare con la malattia nella famiglia (FIG 3-4-5).

L'analisi genetica è stata condotta in 25 casi, e ha portato all'identificazione di una mutazione in 16, di cui per 10 pazienti la variante identificata non rientra tra quelle descritte in letteratura ma considerata ad elevata probabilità patogena dai genetisti di riferimento. Le mutazioni identificate sono a carico del gene Desmogleina (3 casi), Desmocollina (2 casi), Desmoplakina (7 casi), Plakofillina (4 casi). In due casi l'analisi ha dato esito negativo (polimorfismi di significato non patogeno). In 7 casi l'analisi risulta tuttora in corso. Non sono state identificate mutazioni multiple nello stesso paziente.

Dal confronto dei dati clinici tra i pazienti con e senza scompenso cardiaco severo all'esordio o durante il FUP, emergono quali differenze statisticamente significative la più giovane età all'esordio della malattia nei pazienti con scompenso cardiaco end stage

(45 ± 17 versus 37 ± 12 anni, $p = 0.04$) e la maggiore prevalenza di fibrillazione atriale cronica o parossistica (22% versus 63%, $p = 0.004$). Il follow up libero da eventi (morte, scarica del defibrillatore e trapianto) è significativamente più corto nel gruppo di pazienti con scompenso severo, mentre non sono state trovate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti riguardo morte cardiaca improvvisa e le attivazioni del defibrillatore (Tabella 5 e FIG 6 e 7).

Il confronto dei dati elettrocardiografici ha mostrato una maggiore prevalenza di impegno atriale destro (29% versus 4%, $p = 0.02$), e bassi voltaggi (QRS score totale 76 ± 27 versus 100 ± 35 mV, $p = 0.01$) nei pazienti in classe funzionale NYHA III-IV.

Infine dal confronto dei dati ecocardiografici si evince un più frequente interessamento biventricolare nei pazienti con scompenso severo (84% versus 35%, $P = 0.01$). In questo sottogruppo di pazienti il ventricolo destro presenta un interessamento più severo sia in termini di dilatazione (diametro TD Vdx 38 ± 11 versus 28 ± 8 mm, $p = 0.0001$, RVOT 41 ± 6 versus 37 ± 7 mm, $p = 0.03$, area TD Vdx 37 ± 8 versus 30 ± 9 , $p = 0.005$) sia in termini di disfunzione sistolica (frazione di accorciamento 23 ± 7 versus 32 ± 11 %, $p = 0.002$). Il ventricolo sinistro si presenta più frequentemente dilatato (63% dei casi versus 22%, $p = 0.04$) ed ipocinetico (79 % dei casi versus 38%) con volumi ventricolari medi/indicizzati solo lievemente aumentati e pari a 75 ± 29 ml/m² (versus 60 ± 19 ml/m², $p = 0.017$) e una frazione di eiezione media pari a $35\% \pm 14$ (versus $57 \pm 12\%$, $p = 0.0001$).

Dal 1990 sono stati sottoposti a trapianto cardiaco 36 pazienti con diagnosi di CA, rispettivamente 16 nel centro di Bologna e 20 nel centro di Padova. Le principali caratteristiche cliniche dei pazienti sono riassunte nella Tabella 6 e le due popolazioni appaiono ampiamente omogenee. I pazienti sono prevalentemente maschi (55%) con un'età media all'esordio dei sintomi di 32 ± 12 anni e alla diagnosi di 35 ± 14 anni. I sintomi all'esordio della malattia sono illustrati nella Figura 8, in questo sottogruppo di pazienti prevale la modalità di esordio della malattia per scompenso inteso come classe funzionale NYHA \geq II (53%).

Undici pazienti (30%) si presentavano alla prima osservazione in classe funzionale NYHA III-IV e altri 21 l'hanno sviluppata durante il FUP. L'età della comparsa di scompenso cardiaco severo è risultata essere di 44 ± 15 anni e l'età al trapianto 45 ± 14 anni. L'indicazione al trapianto è sorta prevalentemente per scompenso cardiaco (78%), nel 14% l'indicazione è emersa per aritmie non trattabili e nell'8% dei casi per entrambe le problematiche. Il 39% dei pazienti ha presentato almeno un episodio di fibrillazione atriale entro il trapianto e il 69% era portatore di defibrillatore. I dati riguardanti le attivazioni dei dispositivi sono disponibili solamente per la casistica del centro di Bologna e riportati nella tabella 6.

Il fenotipo ecocardiografico pre-trapianto cardiaco è risultato essere una cardiomiopatia aritmogena in 22 casi (61%), una cardiomiopatia dilatativa in 13 pazienti (36%) e una cardiomiopatia dilatativa associata a miocardio non compatto nel rimanente caso (3%). All'ecocardiogramma il ventricolo destro era dilatato nel 75% dei casi con un'entità di dilatazione per lo più severa, cui si associava una severa disfunzione sistolica (frazione di accorciamento media pari a 19 ± 8 %). Il ventricolo sinistro risultava dilatato nel 64% dei casi, con una entità di dilatazione severa solo in un terzo della casistica. La disfunzione sistolica ventricolare sinistra era severa (FE media 35 ± 17 %).

L'analisi dei tracciati elettrocardiografici dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco è stata effettuata in 33 casi in quanto 3 pazienti erano portatori di PM e in tutti i tracciati disponibili era presente un ritmo indotto. I principali parametri valutati sono riportati nella Tabella 7. Abbiamo identificato la ricorrenza di due differenti pattern elettrocardiografici (di cui sono riportati alcuni esempi nella figura 9), il primo a tipo blocco di branca destra, particolare per la marcata frammentazione del QRS in V1-3, per i bassi potenziali e le onde T negative nelle derivazioni laterali. Il secondo a morfologia a tipo blocco di branca sinistra, un blocco di branca sinistra completo era presente nel 6% dei casi.

Di tutti i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco sono disponibili i dati emodinamici del cateterismo destro all'epoca dell'inserimento in lista e i dati sono riassunti nella Tabella 9. Mediamente si può dire che il profilo emodinamico dei pazienti mostra normale pressione polmonare (PAP media 18 ± 7 mmhg), pressione capillare ai limiti superiori

della norma/lievemente aumentata ($PC\ 13 \pm 7$) ed una riduzione della portata e dell'indice cardiaco (rispettivamente $3 \pm 1\ l/min$ e $2 \pm 1\ l/min/m^2$).

All'analisi macroscopica (Tabella 10), i cuori espantati sono apparsi di dimensioni mediamente aumentate (peso $453 \pm 115\ gr$, diametro longitudinale $9,7\ mm \pm 2,1\ cm$, diametro trasversale $12,1 \pm 2,4\ cm$). Dalla lettura integrata dell'analisi macroscopica e microscopica l'interessamento della malattia è risultato essere biventricolare nel 78% dei casi, e biventricolare ma con prevalenza destra nel restante gruppo. Erano identificabili aneurismi nel ventricolo destro nel 94% dei casi, prevalentemente a livello dell'inflow e nel ventricolo sinistro nel 17% dei pazienti, prevalentemente a livello dell'apice. Lo spessore del miocardio era assottigliato diffusamente nel ventricolo destro e a livello della parete inferiore nel ventricolo sinistro, mentre appariva mediamente conservato nelle restanti porzioni del ventricolo sinistro e nel setto. La quantificazione della sostituzione fibroadiposa del ventricolo destro, sinistro e del setto interventricolare è riportata in dettaglio nella Tabella 13, nella Figura 10, 11 e 12. In sintesi il ventricolo destro si è mostrato severamente coinvolto con sostituzione fibroadiposa ad estensione transmurale in quasi tutti i segmenti. Anche il setto interventricolare e il ventricolo sinistro si sono mostrati diffusamente coinvolti, nel 67% dei casi si trattava di una sostituzione prevalentemente fibrosa. I segmenti più risparmiati erano il setto anteriore e la parete anteriore ventricolare sinistra. Anche l'apice è risultato coinvolto dalla sostituzione fibro-adiposa mostrandosi interessato nel 100% dei casi sul versante destro, in 2/3 dei casi nella porzione settale e nell'80% anche nel versante sinistro.

L'analisi microscopica ha inoltre evidenziato alterazioni cardiomiopatiche dei miociti in entrambi i ventricoli in tutti i pazienti, prevalentemente multifocali a sinistra (33%) e diffuse a destra (36%). Infine si è documentata la presenza di infiltrati linfocitari in entrambi i ventricoli e nel setto, spesso a tipo miocardite attiva a carattere focale e multifocale (Tabella 14).

DISCUSSIONE

Il nostro studio rappresenta il primo caso in letteratura di definizione dettagliata del profilo clinico, elettrocardiografico, ecocardiografico dei pazienti con displasia aritmogena ad evoluzione verso scompenso cardiaco end stage. Inoltre la collaborazione tra il nostro centro e l'Istituto di Cardiologia e di Anatomia Patologica di Padova ha consentito di collezionare il più vasto numero di cuori espantati per trapianto in pazienti con ARVC, consentendo di approfondire lo studio dei meccanismi fisiopatologici che conducono i pazienti a scompenso end stage.

Il primo dato che emerge dall'analisi della nostra popolazione è che, in un centro di riferimento per le cardiomiopatie, lo scompenso cardiaco e il trapianto di cuore, la manifestazione della malattia è classicamente aritmica, ma anche lo scompenso cardiaco si è dimostrato essere presente sin dall'inizio della storia naturale in una percentuale di pazienti più rilevante rispetto a quanto sinora descritto.

Dal confronto delle caratteristiche cliniche e morfologiche dei pazienti con e senza scompenso cardiaco, emerge un profilo innovativo del paziente con displasia aritmogena in classe funzionale NYHA III-IV. Si tratta di pazienti con un'età all'esordio della malattia più giovane rispetto ai pazienti con storia aritmica senza scompenso. Il profilo ecocardiografico ha mostrato severo interessamento del ventricolo destro, in termini di dilatazione e disfunzione sistolica, ma soprattutto la coesistenza di interessamento del ventricolo sinistro, il quale si presenta globalmente ipocinetico ma dilatato solo in una minoranza di casi. L'elettrocardiogramma mostra un'alta prevalenza di onde epsilon, in diverse derivazioni, onde T invertite, basi potenziali e pseudonecrosi.

L'analisi del quadro clinico e morfologico dei pazienti andati incontro a trapianto cardiaco conferma i principali parametri ritrovati nel sottogruppo di pazienti con scompenso, in particolare l'esteso interessamento del ventricolo destro e il costante interessamento del ventricolo sinistro, in termini di disfunzione, in questo caso severa, associata a dilatazione di modesta entità. Anche l'analisi dei tracciati elettrocardiografici

ha contribuito a delineare un profilo peculiare, mediante l'identificazione di due pattern ricorrenti, il primo con una morfologia a tipo blocco di branca destra, atipico per la presenza di complessi QRS particolarmente frammentati, l'alta prevalenza di onde T invertite e bassi potenziali. Il secondo con una morfologia a tipo blocco di branca sinistra, che tuttavia si sviluppa in maniera completa in rarissimi casi, fatto del tutto atipico per una popolazione di pazienti con severa cardiopatia e scompenso cardiaco end stage tale da richiedere il trapianto cardiaco. Il profilo emodinamico di tale sottogruppo di pazienti è caratterizzato da normali pressioni di riempimento polmonari, pressione capillare ai limiti superiori della norma e severa riduzione della portata e dell'indice cardiaco.

Il substrato anatomopatologico studiato sui cuori espantati ha confermato il dato pre-trapianto di interessamento del ventricolo sinistro accanto al severo interessamento del ventricolo destro. In particolare la sostituzione fibro-adiposa si è mostrata come trasmurale in quasi tutti i segmenti analizzati nel ventricolo destro. Tuttavia anche il setto interventricolare e il ventricolo sinistro sono stati trovati diffusamente coinvolti, spesso con prevalenza di sostituzione fibrotica, con maggior coinvolgimento della parete posterolaterale, del setto posteriore e dell'apice. Frequentemente si è individuata anche miocardite attiva linfocitaria.

Le osservazioni emerse da questo studio appaiono innovative rispetto a quanto sino ad oggi descritto. In primis, l'età più giovane all'esordio della malattia nei pazienti con scompenso solleva l'ipotesi che lo scompenso cardiaco non sia un fenomeno puramente collegato alla progressione della malattia nel corso degli anni, ma piuttosto un fenomeno geneticamente determinato. Emerge che lo scompenso cardiaco end stage nel paziente con displasia aritmogena è determinato dalla severa disfunzione del ventricolo destro e dal coinvolgimento del ventricolo sinistro, peculiarmente caratterizzato da severa disfunzione ventricolare con volumi sostanzialmente conservati, e un quadro elettrocardiografico che di per sé è in grado di evocare il sospetto diagnostico di una displasia aritmogena nel mare magno delle cardiomiopatie dilatative con scompenso severo. A tutto questo corrisponde un substrato anatomopatologico in cui si evidenzia il

costante interessamento del ventricolo sinistro prevalentemente in termini di fibrosi e l'elevata frequenza di aspetti a tipo miocardite attiva.

CONCLUSIONI

La displasia aritmogena è fonte non solo di aritmie ipercinetiche e morte improvvisa, ma di scompenso cardiaco “end-stage” presente sin dall’inizio della storia naturale in un rilevante sottogruppo di pazienti.

I pazienti che sviluppano scompenso cardiaco “end-stage” si caratterizzano sotto il profilo clinico e strumentale per:

- minore età all’esordio della malattia
- maggiore dilatazione e disfunzione del ventricolo destro
- coesistenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (con dilatazione non più che lieve del ventricolo sinistro)
- aspetti elettrocardiografici peculiari (blocco di branca destra atipico o ritardo di conduzione intraventricolare sinistro).

Sotto il profilo anatomico patologico i pazienti con scompenso cardiaco “end-stage” e necessità di trapianto si caratterizzano per:

- massiva infiltrazione fibro-adiposa del ventricolo destro
- costante infiltrazione fibrosa o fibro-adiposa del ventricolo sinistro, spesso con prevalenza di fibrosi
- frequente coesistenza di miocardite attiva biventricolare.

Nel complesso è probabile che l'evoluzione verso scompenso cardiaco “end-stage” della displasia aritmogena non sia un fenomeno età dipendente bensì geneticamente predeterminato.

TABELLE

Tabella 1. Criteri diagnostici proposti dalla TASK FORCE 2010.

	Criteri maggiori	Criteri minori
I. Alterazioni morfologiche e funzionali: Ecocardiogramma Risonanza magnetica Ventricolografia destra	<ul style="list-style-type: none"> - Aneurisma, discinesia o acinesia regionale del ventricolo destro e uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> - diametro RVOT ≥ 32 mm - diametro RVOT ≥ 36 mm - FA $\leq 33\%$ -Acinesia, discinesia o dissincronia nella contrazione regionale del ventricolo destro e uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> - Volume telediastolico Vdx/BSA ≥ 110 mL/m² nei maschi e ≥ 100 mL/m² nelle femmine -Frazione di eiezione del Vdx $\leq 40\%$ - Aneurisma, acinesia o discinesia regionale 	<ul style="list-style-type: none"> - Acinesia o discinesia regionale del ventricolo destro e uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> - diametro RVOT $\geq 29 < 32$ mm - diametro RVOT $\geq 32 < 36$ mm - FA $> 33\% \leq 40\%$ -Acinesia, discinesia o dissincronia nella contrazione regionale del ventricolo destro e uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> - Volume telediastolico Vdx/BSA $\geq 100 < 110$ mL/m² nei maschi e $\geq 90 < 100$ mL/m² nelle femmine -Frazione di eiezione del Vdx $> 40\% \leq 45\%$
II. Caratterizzazione tissutale: biopsia endomiocardica	<ul style="list-style-type: none"> - Miociti residui $< 60\%$ all'analisi morfometrica (o $< 50\%$ se stimato) con sostituzione fibrosa del miocardio della parete libera del ventricolo destro in almeno un campione, con o senza sostituzione adiposa 	<ul style="list-style-type: none"> -Miociti residui tra il 65% e il 75% all'analisi morfometrica (o tra il 50% e il 65% se stimato) con sostituzione fibrosa del miocardio della parete libera del ventricolo destro in almeno un campione, con o senza sostituzione adiposa
III. ECG: alterazioni della ripolarizzazione	<ul style="list-style-type: none"> -Onde T invertite da V₁ a V₃ o oltre, in assenza di BBdx completo 	<ul style="list-style-type: none"> -Onde T invertite in V₁ e V₂ (in assenza di BBdx completo) o in V₄, V₅ o V₆ -Onde T invertite in V₁, V₂, V₃, e V₄ in presenza di BBdx completo
IV. ECG: alterazioni della depolarizzazione/conduzione	<ul style="list-style-type: none"> -Onda ϵ in V₁-V₃ 	<ul style="list-style-type: none"> -Riscontro di almeno uni dei tre seguenti parametri nella ricerca dei potenziali tardivi (SAECG): <ul style="list-style-type: none"> QRS filtrato di durata ≥ 114 msec Porzione terminale del QRS ad ampiezza < 40 μV di durata ≥ 38 msec Radice quadrata del voltaggio dei 40 msec terminali del QRS di ampiezza ≤ 20 μV -Durata della porzione terminale del QRS \geq

		55 msec misurato dal nadir dell'onda S fino alla fine del QRS, in assenza di BBDx completo
V. Aritmie	-Documentazione di tachicardia ventricolare sostenuta o non sostenuta a morfologia a tipo BBS con asse superiore (QRS negativo o indeterminato in DII, DIII e aVF e positivo in aVL)	-Documentazione di tachicardia ventricolare sostenuta o non sostenuta ad origine dal tratto di efflusso del VD, a morfologia a tipo BBS con asse inferiore (QRS positivo in DII e aVF, negativo in in aVL) o indeterminato - > 500 extrasistoli ventricolari all'ECG Holter 24 ore
VI. Storia familiare	-Diagnosi di ARVC/D in un parente di primo grado in accordo coi correnti criteri diagnostici -Diagnosi di ARVC/D mediante autopsia o chirurgia in un parente di primo grado -Identificazione nel probando di una mutazione patogena riconosciuta come associata o probabilmente associata ad ARVC/D	-Anamnesi positiva per ARVC/D in un parente di primo grado senza possibilità di confermarla coi correnti criteri diagnostici -Morte improvvisa (< 35 anni) per sospetta ARVC/D in un parente di primo grado -Diagnosi di ARVC/D in un parente di secondo grado confermata mediante i correnti criteri diagnostici o anatomopatologicamente

Tabella 2. Principali caratteristiche cliniche della popolazione alla presentazione.

Numero pazienti	64
Sesso maschile, n (%)	41 (64)
Età esordio sintomi, media \pm DS	42 \pm 15
Età primo contatto centro, media \pm DS	45 \pm 15
Età alla diagnosi, media \pm DS	45 \pm 15
Familiarità per SD/CMP, n (%)	27 (42)
Familiarità per displasia aritmogena, n (%)	8 (12)
Sintomi all'esordio della malattia:	
- Asintomatici (ECG patologico/screening familiare), n (%)	14 (22)
- NYHA III-IV, n (%)	9 (14)
- Arresto cardiaco resuscitato, n (%)	5 (8)
- Sincope, n (%)	12 (19)
- Miocardite acuta, n (%)	3 (5)
- Cardiopalmo/lipotimie, n (%)	21 (33)
Portatori di ICD al primo contatto, n (%)	5 (8)

Tabella 2 bis. Principali dati clinici durante il follow-up.

Durata FUP, mesi, media \pm DS	111 \pm 90
Eventi durante il FUP	
- Decesso, n (%)	6 (9)
- Impianto ICD, n (%)	37 (58)
- Scarica appropriata del defibrillatore, n (%)	20 (31)
- Ictus, n (%)	2 (3)
- Sviluppo NYHA III-IV, n (%)	10 (16)
- Trapianto cardiaco, n (%)	16 (25)
- Numero pz con almeno 1 evento, n (%)	35 (55)
Totale pazienti in NYAH III-IV (prima osservazione e FUP), n (%)	19 (30)
Incidenza sviluppo NYHA III-IV	2,3% per persona per anno
Età insorgenza NYAH III-IV (all'esordio e durante il FUP), anni, medio \pm DS	44 \pm 11
N pazienti con almeno 1 episodio Fa all'ultimo contatto, n (%)	22 (34)
N totale portatori ICD, n (%)	42 (65)
Età impianto ICD, media \pm DS	47 \pm 16
N pazienti con interventi appropriati, n (%)	20/42 (48)
Età 1° int. appropriato, media \pm DS	47 \pm 16
Tot interventi appropriati, n	124
Tot pz con complicanze ICD relate, n (%)	15 (36)
- Revisione della tasca, n (%)	4 (9)
- Scariche inappropriate, n (%)	8 (19)
- Endocardite, n (%)	3 (7)

Tabella 3. Principali caratteristiche elettrocardiografiche della popolazione generale e confronto dei dati elettrocardiografici tra i gruppi di pazienti con e senza scompenso cardiaco severo.

	Overall (61)	NYHA I-II (44)	NYHA III-IV (17)	p
Normale	7 (11)	7 (16)	0 (0)	0.19
BAV I grado	13 (21)	9 (20)	4 (23)	0.93
Impegno atriale dx	7 (11)	2 (4)	5 (29)	0.02
Impegno atriale sn	6 (10)	3 (7)	3 (18)	0.4
Deviazione assiale sn	16 (26)	11 (25)	5 (29)	0.91
Deviazioni assiale dx	4 (6)	1 (2)	3 (18)	0.1
Onda epsilon V1-V3	23 (38)	14 (32)	9 (53)	0.5
Onda epsilon laterale	15 (24)	8 (18)	7 (41)	0.12
Onda epsilon inferiore	18 (29)	13 (29)	5 (29)	0.7
Durata QRS, media \pm DS	114 \pm 25	111 \pm 19	119 \pm 37	0.27
QRS \geq 110 msec V1-V3	10 (16)	9 (20)	1 (6)	0.3
S upstroke \geq 55 msec in V1-V3	17 (28)	14 (32)	3 (18)	0.43
Assenza onde T negative	4 (6)	4 (8)	0 (0)	0.47
T negative inferiori	11 (18)	5 (11)	6 (35)	0.07
T negative V1-V3 senza BBdx	29 (47)	19 (43)	10 (59)	0.41
T negative oltre V3	25 (41)	16 (36)	9 (53)	0.81
T negative V4-V6 isolate	15 (24)	11 (25)	4 (23)	0.83
Emiblocco anteriore sn	8 (13)	6 (14)	2 (12)	0.81
BBS completo	2 (3)	0 (0)	2 (12)	0.13
BBdx completo	14 (23)	8 (18)	6 (36)	0.27
Ritardo aspecifico intraventric	7 (11)	6 (14)	1 (6)	0.68
Pseudonecrosi	13 (21)	7 (16)	6 (35)	0.19
Bassi potenziali	25 (41)	14 (32)	9 (53)	0.21
QRS score tot mV	93 \pm 34	100 \pm 35	76 \pm 27	0.01
QRS score periferico	32 \pm 12	33 \pm 13	30 \pm 10	0.39
QRS score precordiali	61 \pm 26	67 \pm 26	46 \pm 21	0.004
Onde T negative laterali	14 (23)	9 (20)	5 (29)	0.68
Onde T negative diffuse	10 (16)	6 (14)	4 (23)	0.58

Tabella 4. Principali caratteristiche ecocardiografiche nella popolazione generale e relativo confronto nei gruppi di pazienti con e senza scompenso cardiaco severo.

	Overall (64)	NYHA I-II (45)	NYHA III-IV (19)	P
Interessamento destro, n(%)	28 (43)	25 (55)	3 (16)	0.008
Interessamento biv, n(%)	32 (50)	16 (35)	16 (84)	0.001
Interessamento left, n(%)	4 (6)	4 (9)	0 (0)	0.43
Diametro TD Vsn, mm, media \pm DS	52 \pm 7	51 \pm 6	53 \pm 10	0.32
Diametro TD Vdx, mm, media \pm DS	31 \pm 10	28 \pm 8	38 \pm 11	0.0001
Volume TD Vsn, ml, media \pm DS	114 \pm 41	108 \pm 33	128 \pm 56	0.08
Volume indicizzato TD Vsn, ml/m2, media \pm DS	64 \pm 23	60 \pm 19	75 \pm 29	0.017
FE Vsn, %, media \pm DS	51 \pm 16	57 \pm 12	35 \pm 14	0.0001
FE Vdx, %, media \pm DS	36 \pm 14	43 \pm 12	27 \pm 11	0.0001
Frazione di accorciamento Vdx, %, media \pm DS	29 \pm 11	32 \pm 11	23 \pm 7	0.002
Area TD del ventricolo dx, cm2, media \pm DS	32 \pm 9	30 \pm 9	37 \pm 8	0.005
RVOT, mm, media \pm DS	38 \pm 7	37 \pm 7	41 \pm 6	0.03
Bulging Vdx, n(%)	39 (60)	31 (69)	8 (42)	0.08
Acinesia Vdx, n(%)	24 (37)	17 (38)	7 (37)	0.83
Acinesia Vsn, n(%)	19 (29)	11 (24)	8 (42)	0.26
Dilatazione Vdx, n(%)	50 (78)	33 (73)	17 (89)	0.27
Dilatazione Vsn, n(%)	22 (34)	10 (22)	12 (63)	0.004
Ipocinesia globale Vsn, n(%)	32 (50)	17 (38)	15 (79)	0.006
Ipocinesia globale Vdx, n(%)	49 (76)	30 (67)	19 (100)	0.01

Tabella 5. Confronto dei principali dati clinici tra il gruppo di pazienti con e senza scompenso severo.

	NYHA I-II 45	NYHA III-IV 19	p
Sesso maschile, n (%)	32 (71)	9 (47)	0.12
Età esordio sintomi, media±DS	46 ± 17	37±12	0.04
Età primo contatto centro, media±DS	47±16	42±13	0.2
Età alla diagnosi, media±DS	46 ±19	41±12	0.2
Familiarità per SD/CMP, n (%)	16 (35)	11 (58)	0.16
Familiarità per displasia, n (%)	8 (18)	0 (0)	0.12
Pz con arresto cardiaco all'esordio, n (%)	5 (11)	3 (16)	0.91
Età arresto cardiaco, media±DS	48±16	41±10	0.08
Sincope all'esordio, n (%)	9 (20)	4 (21)	0.8
Ictus, n (%)	0 (0)	2 (10)	0.15
Fibrillazione atriale, n (%)	10 (22)	12 (63)	0.004
Pazienti trapiantati, n (%)	0 (0)	15 (33)	0.0001
Portatori ICD, n (%)	30 (67)	12 (63)	0.98
Età impianto ICD, media±DS	48±16	46±12	0.6
Interventi appropriati, n (%)	14 (31)	6 (31)	0.79
Età 1° int. appropriato, media±DS	48±1	45±14	0.33
Tot interventi appropriati, n	46	78	
Tot pz con complicanze ICD, n (%)	8 (27)	7 (58)	0.11
- Revisione della tasca, n (%)	2 (7)	2 (17)	0.67
- Scariche inappropriate, n (%)	4 (14)	4 (34)	0.29
- Endocardite, n (%)	2 (7)	1 (8)	0.63

Tabella 6. Dati clinici della coorte di pazienti (Bologna + Padova) di cui è stato analizzato il cuore espantato

	Intero gruppo n = 36	Bologna n =16	Padova n =20
Maschi, n (%)	20 (55)	9 (56)	11 (55)
Età esordio sintomi, media ± DS	32 ± 14	35 ± 11	30± 15
Età primo contatto col centro, media ± DS	41 ± 15	41 ± 13	41 ± 16
Età alla diagnosi, media ± DS	38 ± 15	40 ± 11	36 ± 19
Sintomi all'esordio			
- arresto cardiaco	2 (5)	2 (12)	0 (0)
- sincope	3 (8)	2 (12)	1 (5)
- miocardite acuta	2 (5)	1 (6)	1 (5)
- scompenso	19 (53)	7 (44)	12 (60)
- lipotimie/cardiopalmo	10 (28)	4 (24)	6 (30)
Familiarità per CMP/SD, n (%)	13 (36)	7 (44)	5 (25)
Numero pz con sincopi	13 (36)	5 (31)	8 (40)
Età primo episodio sincopale, media ± DS	36 ± 13	41 ± 6	31 ± 19
Numero pz con arresto cardiaco, n (%)	5 (14)	2 (12)	3 (15)
Età arresto cardiaco, media ± DS	35 ± 18	38 ± 11	33 ± 22
NYHA III-IV al primo contatto, n (%)	11 (30)	8 (50)	3 (15)
Sviluppo NYHA III-IV nel FUP	22 (61)	7 (44)	15 (75)
Età comparsa NYHA III-IV, media ± DS	44 ± 15	43 ± 12	45 ± 17
Tipo scompenso :			
- destro	3 (8)	1 (6)	2 (10)
- sinistro	10 (28)	4 (25)	6 (30)
- biventricolare	20 (55)	10 (62)	10 (50)
Totale NYHA III-IV, n (%)	33 (92)	15 (94)	18 (90)
Età al trapianto, media ± DS	45 ± 14	45 ± 11	45 ± 17
Indicazione al trapianto			
- scompenso	28 (78)	13 (81)	15 (75)

- instabilità aritmica	5 (14)	3 (19)	2 (10)
- scompenso + instabilità aritmica	3 (8)	0 (0)	3 (15)
NYHA al trapianto:			
- I	2 (5)	0	2 (10)
- II	4 (11)	4 (25)	0 (0)
- III	26 (72)	11 (69)	15 (75)
- IV	4 (11)	1 (6)	3 (15)
Portatori di ICD, n (%)		9 (56)	14 (70)
Età impianto ICD, media ± DS		43 ± 12	39 ± 18
Pazienti con interventi appropriati, n (%)		5 (36)	NA
Età primo shock, media ± DS		43 ± 7	NA
Interventi appropriati, numero episodi overall		60	NA
- TV		59	NA
- FV		1	NA
- Shock		23	NA
- ATP		37	NA
Interventi inappropriati su FA		4	NA
Complicanze (decubito)		2	NA
Sensing medio		5	NA
Fibrillazione atriale, n (%)	14 (39)	11 (69)	3 (15)

Tabella 7. Principali dati elettrocardiografici dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco

Pazienti	33
BAV I grado, n (%)	14 (42)
Impegno atriale dx, n (%)	4 (12)
Impegno atriale sn, n (%)	4 (12)
Deviazione assiale sn, n (%)	10 (30)
Deviazioni assiale dx, n (%)	3 (9)
Onda epsilon, n (%)	13 (39)
Onda epsilon V1-V3, n (%)	5 (15)
Onda epsilon laterale, n (%)	8 (24)
Onda epsilon inferiore, n (%)	11 (33)
Durata QRS, media \pm DS	121 \pm 41
QRS \geq 110 msec V1-V3, n (%)	5 (15)
S upstroke \geq 55 msec in V1-V3, n (%)	11 (33)
Assenza onde T negative, n (%)	7 (21)
Onde T negative laterali (DI e aVL), n (%)	8 (24)
Onde T negative diffuse, n (%)	10 (30)
T negative inferiori, n (%)	4 (12)
T negative V1-V3 senza BBdx, n (%)	8 (24)
T negative oltre V3, n (%)	11 (33)
T negative V4-V6 isolate, n (%)	4 (12)
Emiblocco anteriore sn, n (%)	8 (24)
BBS completo, n (%)	2 (6)
BBdx completo, n (%)	2 (6)
Ritardo aspecifico intraventricolare, n (%)	12 (36)
Pseudonecrosi, n (%)	7 (21)
Bassi potenziali periferici, n (%)	17 (51)
QRS score tot mV, n (%)	87 \pm 44
QRS score periferico, n (%)	33 \pm 18
QRS score precordiali, n (%)	53 \pm 31

Tabella 8. Profilo ecocardiografico dei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.

	Intero gruppo n = 36	Bologna n = 16	Padova n = 20
Diagnosi pre-trapianto: ARVC, n (%)	22 (61)	11 (69)	11 (55)
Diagnosi pre-trapianto: CMPD, n (%)	13 (36)	5 (31)	8(40)
Diagnosi pre-trapianto: CMPD + non compaction, n (%)	1 (3)	0 (0)	1 (5)
Dilatazione Ventricolo sinistro			
- Assente, n (%)	13 (36)	5 (31)	8 (40)
- Lieve, n (%)	5 (14)	4 (25)	1 (5)
- Moderata, n (%)	5 (14)	3 (19)	2 (10)
- Severa, n (%)	13 (36)	4 (25)	9 (45)
Dilatazione ventricolo destro			
- Assente, n (%)	9 (25)	1 (6)	8 (40)
- Lieve, n (%)	4 (11)	3 (19)	1 (5)
- Moderata, n (%)	4 (11)	2 (12)	2 (10)
- Severa, n (%)	19 (53)	10 (62)	9 (45)
FE Vsn, %, media ± DS	35 ± 17	35 ± 15	37 ± 15
Frazione di accorciamento Vdx, %, media ± DS	19 ± 8	19 ± 6	20 ± 6

Tabella 9. Profilo emodinamico pre-trapianto.

	Intero gruppo n = 36	Bologna n = 16	Padova n = 20
Pressione atrio dx, mmHg, media \pm DS	12 \pm 6	12 \pm 7	11 \pm 6
Pressione polmonare sistolica, mmHg, media \pm DS	29 \pm 10	26 \pm 10	32 \pm 10
Pressione polmonare diastolica, mmHg, media \pm DS	13 \pm 8	13 \pm 6	13 \pm 9
Pressione arteria polmonare media, mmHg, media \pm DS	18 \pm 7	18 \pm 7	19 \pm 8
Pressione capillare, mmHg, media \pm DS	13 \pm 7	13 \pm 7	14 \pm 6
Portata cardiaca TD, l/min, media \pm DS	3 \pm 1	3,4 \pm 1	4 \pm 0.8
Indice cardiaco TD, l/min/m²m media \pm DS	2 \pm 1	1.9 \pm 0,6	2 \pm 0.4
RAP, UR	2 \pm 1	1.5 \pm 0,5	2 \pm 0.7

Tabella 10. Dati anatomo-patologici: analisi macroscopica (n = 36)

Peso, gr, media \pm DS	453 \pm 115
Diametro longitudinale, cm, media \pm DS	9.7 \pm 2.1
Diametro trasversale, cm, media \pm DS	12.1 \pm 2.4
Trabecolatura Vdx	
- normale, n (%)	6 (17)
- atrofica, n (%)	9 (25)
- accentuata, n (%)	21 (58)
Trabecolatura Vsn	
- normale, n (%)	18 (50)
- atrofica, n (%)	2 (5)
- accentuata, n (%)	16 (44)
Aneurismi Vdx	
- Totale pz con aneurisma, n (%)	34 (94)
- Pz con aneurismi multipli, n (%)	22 (61)
- Inflow, n (%)	24 (67)
- Out flow, n (%)	23 (64)
- Apice, n (%)	14 (39)
- Anteriore, n (%)	1 (3)
Aneurismi Vsn	
- Totale pz con aneurismi, n (%)	6 (17)
- Apice, n (%)	5 (14)
- Parete posteriore, n (%)	1 (3)
Trombosi	
- Vdx, n (%)	5 (14)
- Vsn, n (%)	5 (14)
Interessamento bi ventricolare, n (%)	28 (78)
Interessamento prevalente destro, n (%)	8 (22)
Interessamento prevalente sinistro, n (%)	0 (0)

Tabella 11. Analisi macroscopica: Spessore miocardico (taglio trasversale). N = 36

	Ventricolo destro	Setto	Ventricolo sinistro
Segmento superiore, cm \pm DS	0.2 \pm 0.1	1.1 \pm 0.3	0.9 \pm 0.2
Segmento medio, cm \pm DS	0.1 \pm 0.1		0.7 \pm 0.3
Segmento inferiore, cm \pm DS	0.1 \pm 0.0	1.0 \pm 0.2	0.6 \pm 0.3
Segmento outflow, cm \pm DS	0.2 \pm 0.1		

Tabella 12. Analisi macroscopica Alterazione/ispessimento dell'endocardio (n = 36)

	Ventricolo destro	Ventricolo sinistro
Normale, n (%)	2 (5)	7 (19)
Focale, n (%)	3 (8)	5 (14)
Multifocale, n (%)	27 (75)	24 (67)
Diffuso, n (%)	4 (11)	0 (0)

Tabella 13. Sostituzione fibro-adiposa del Vdx, Vsn e setto interventricolare: score secondo analisi di tagli trasversali (n = 36)

0 = nessuna sostituzione (normale parete ventricolare)

1 = sostituzione fibroadiposa solo epicardio

2 = sostituzione fibroadiposa epicardio + subepicardio

3 = sostituzione fibroadiposa transmurale

	Ventricolo destro	Setto	Ventricolo sinistro
Segmento anteriore			
- 0	0	6	8
- 1	0	17 + 1 prevalente fibrosi	14 + 4 prevalente fibrosi
- 2	0	8 + 4 prevalente fibrosi	2 + 4 prevalente fibrosi
- 3	36	0	0 + 1 prevalente fibrosi
Segmento laterale			
- 0	0	-	0
- 1	0	-	12 + 3 prevalente fibrosi
- 2	1	-	10 + 3 prevalente fibrosi
- 3	35	-	4 + 2 prevalente fibrosi
Segmento posteriore			
- 0	0	3	2
- 1	0	17 + 1 prevalente fibrosi	9 + 1 prevalente fibrosi
- 2	3	10 + 2 prevalente fibrosi	15 + 4 prevalente fibrosi
- 3	33	2 + 1 prevalente fibrosi	3 + 2 prevalente fibrosi
Score totale, media \pm DS	9 \pm 0	3 \pm 1	4 \pm 2
Range 0-9 per Vdx e Vsn			
Range 0-6 per SIV			
Apice (infiltrazione si/no), n (%)	36 (100)	22 (61)	29 (80)

Tabella 14. Alterazioni istologiche: alterazioni miociti/miocardite. N = 36

	Ventricolo sinistro	Setto	Ventricolo destro
Alterazioni cardiomiopatiche dei miociti			
- focale, n (%)			
- multifocali, n (%)	1 (3)		
- diffuse, n (%)	33 (91)		
	2 (6)		36 (100)
Miocardite attiva, n (%)	6 (17)	5 (14)	8 (22)
- focale, n (%)	2 (5)	1 (3)	2 (5)
- multifocale, n (%)	3 (8)	3 (8)	4 (10)
- diffusa, n (%)		1 (3)	
Miocardite quiescente, n (%)	17 (47)	17 (47)	19 (53)

GRAFICI E FIGURE

Figura 1. Percorsi diagnostici dell'intera popolazione esaminata (n = 64)

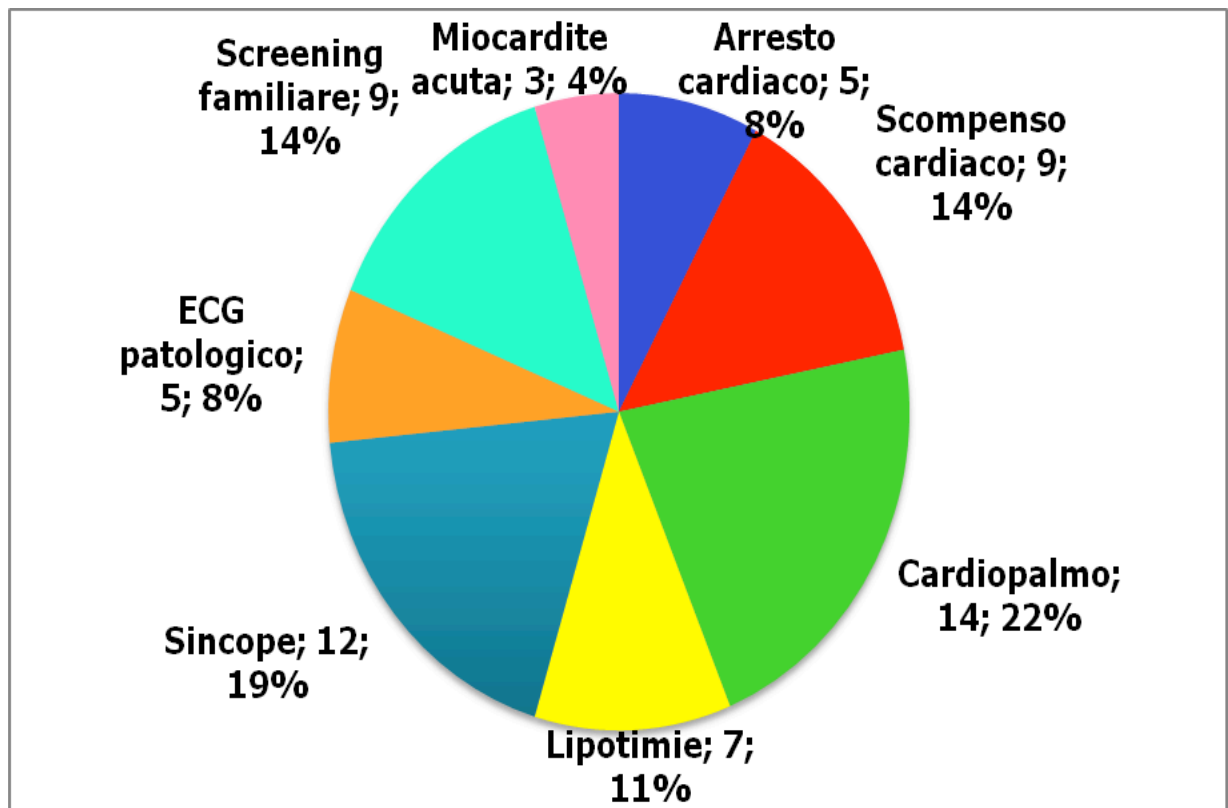


Figura 2. Curva di sopravvivenza libera da eventi (morte, scarica appropriata defibrillatore , ictus, trapianto).

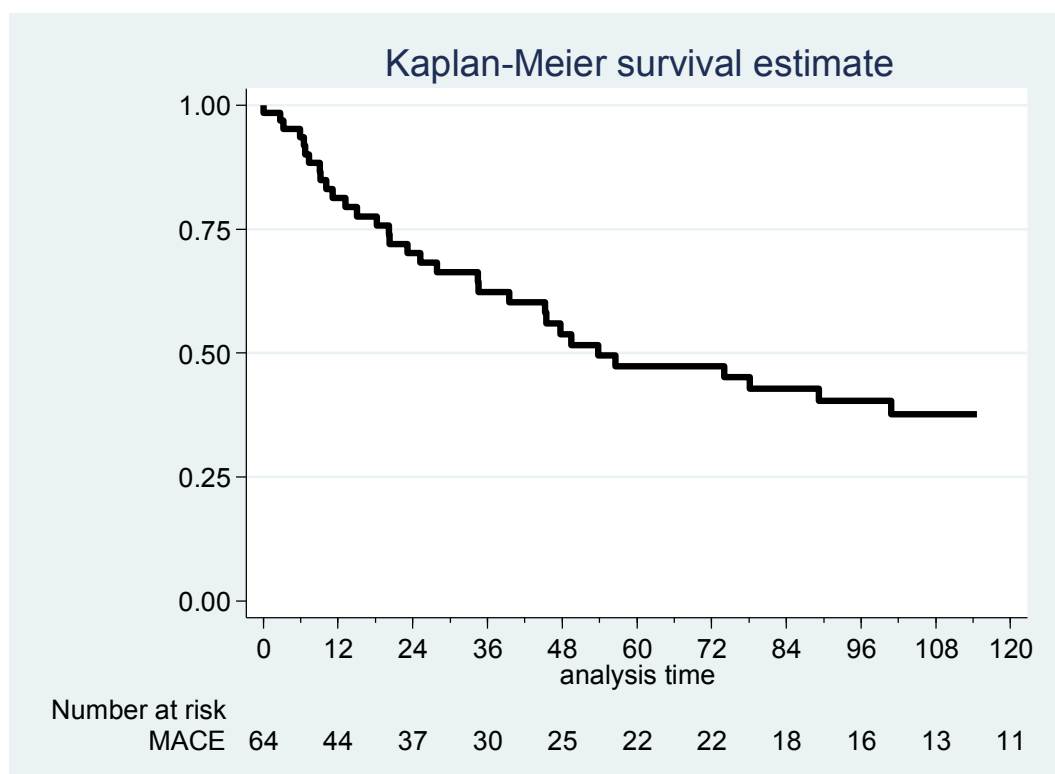
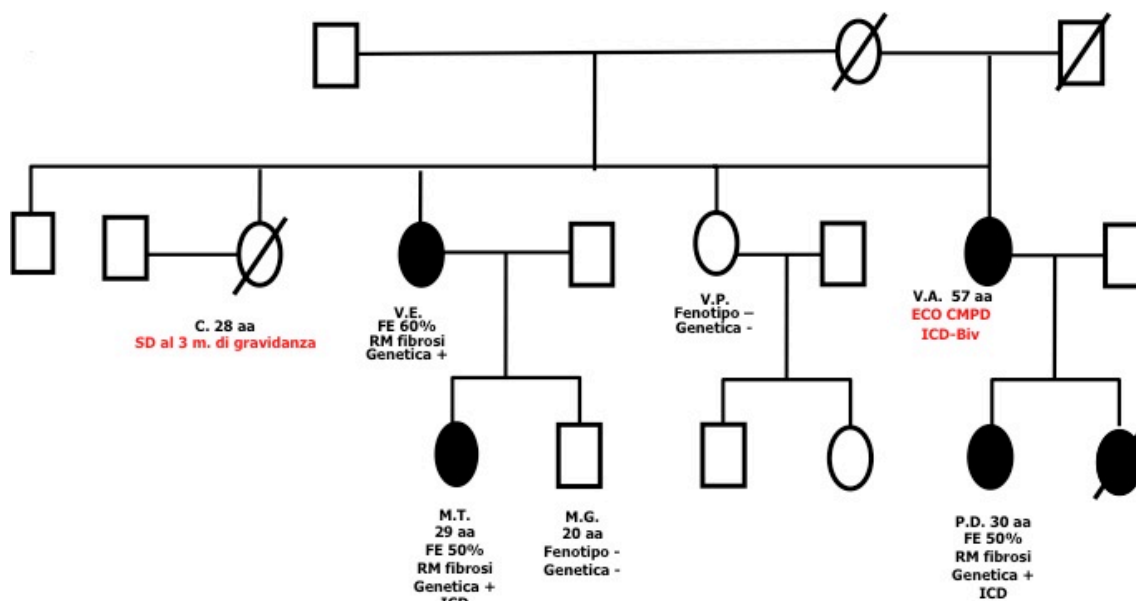


Fig 3.



Pedigree di una famiglia affetta da cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro con mutazione in eterozigosi nel gene Desmoplakina. Trasmissione autosomica dominante. SD = morte cardiaca improvvisa. ICD defibrillatore impiantabile. FE = frazione di eiezione. FA = fibrillazione atriale. RM = risonanza magnetica cardiaca con gadolinio.

Fig 4. Tipico ECG di paziente con cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro.

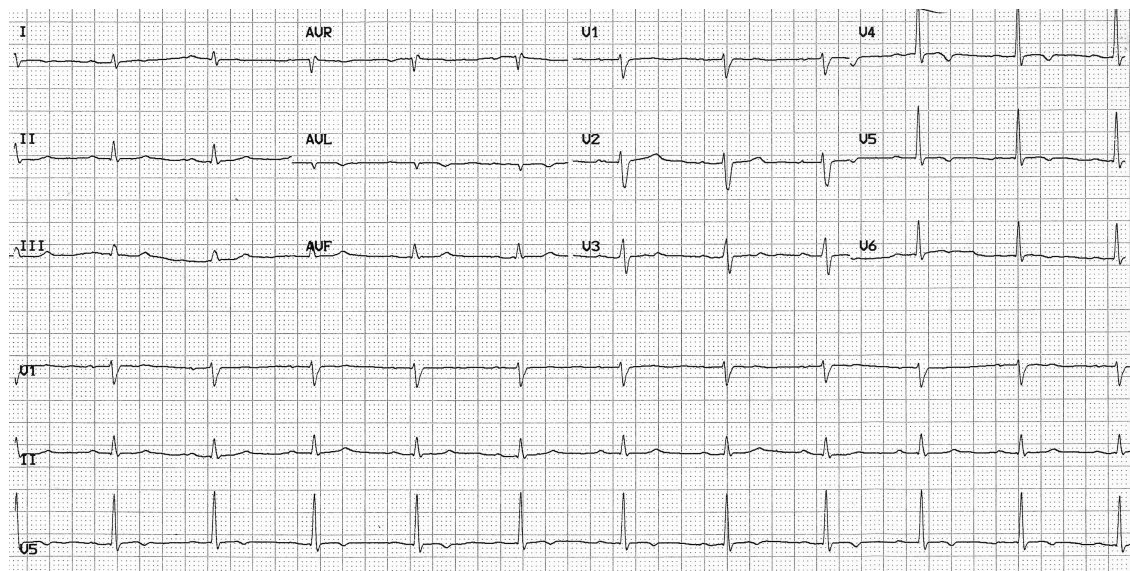


Fig. 5. Due esempi di risonanza magnetica cardiaca con Gadolinio in pazienti con cardiomiopatia aipmogeno del ventricolo sinistro e la tipica distribuzione ad anello subepicardico della fibrosi.

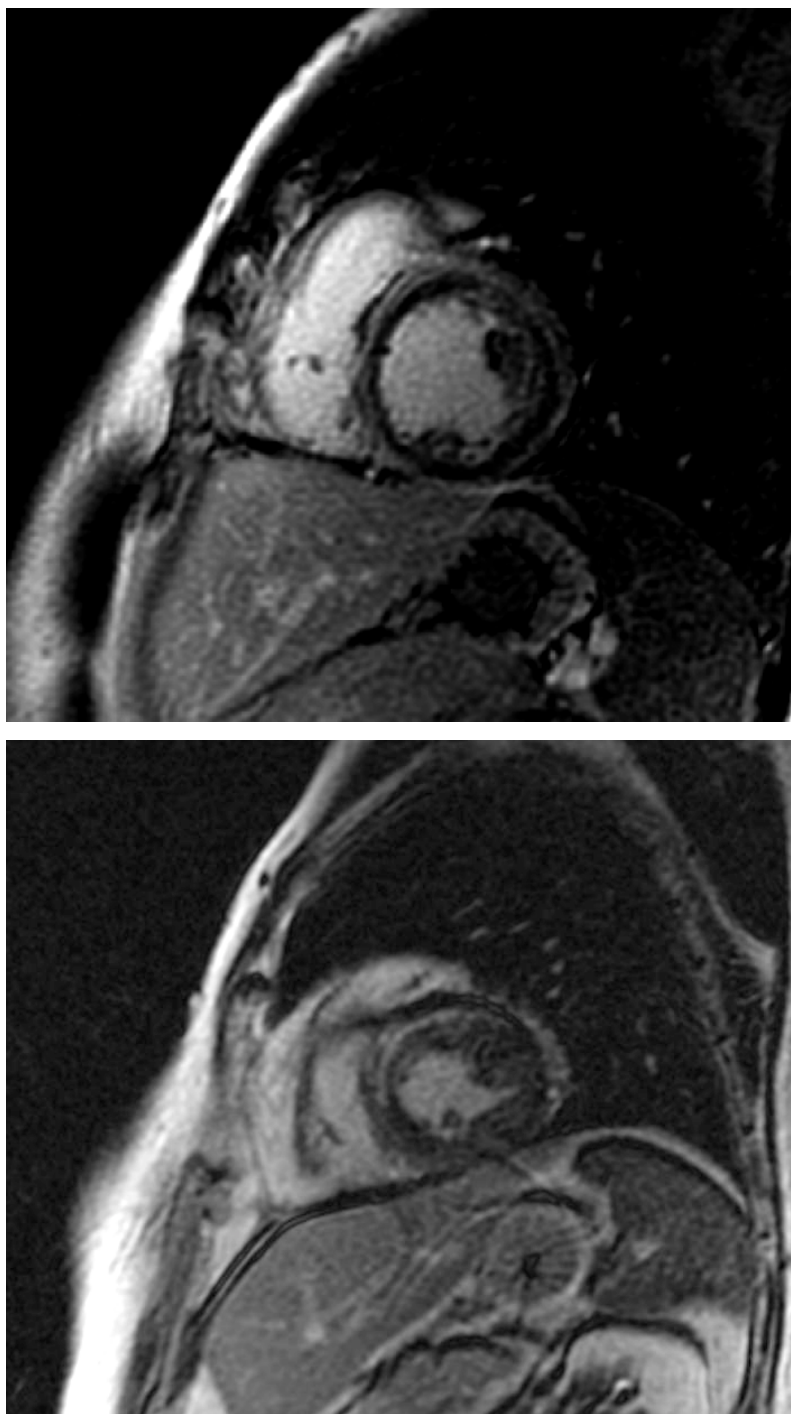
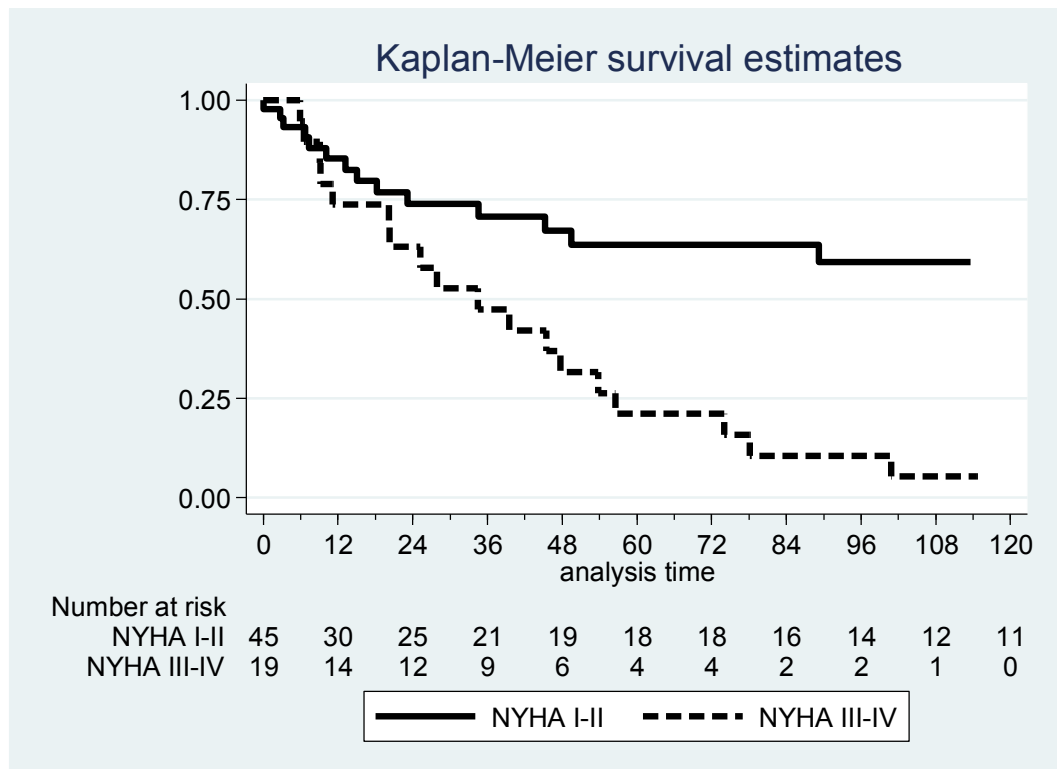


Figura 6. Confronto curve di sopravvivenza libera da eventi (trapianto, morte, scarica del defibrillatore) tra il gruppo di pazienti senza e con scompenso cardiaco all'esordio o durante il FUP.

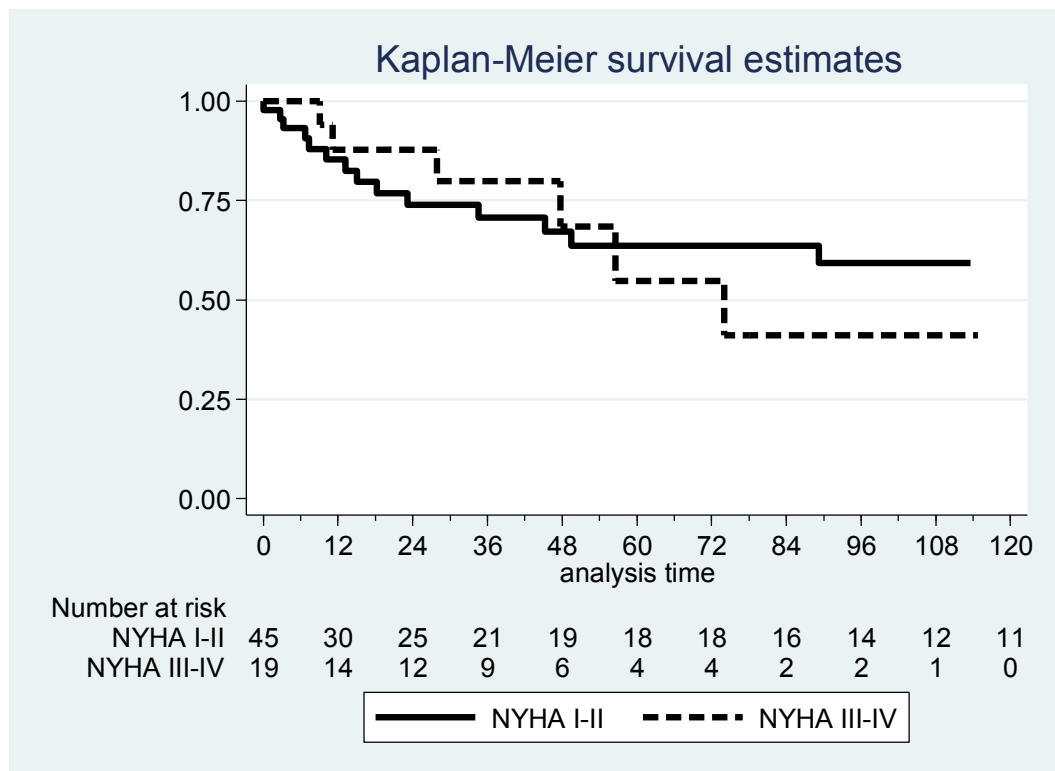
Log-rank test $p = 0.0005$



Incidence rate nei pazienti in classe NYHA I-II: 0.4% per persona per anno

nei pazienti in NYHA III-IV 0.223 % per persona per anno

Figura 7. Confronto curva di sopravvivenza libera da eventi (morte e scarica appropriata del defibrillatore) tra il gruppo di pazienti senza e con scompenso severo all'esordio o durante il FUP.



Log rank test $p = 0.89$

Incidence rate nel gruppo pazienti in NYHA I-II 0.4% per persona per anno
 nel gruppo pazienti in NHYA III-IV 0.7% per persona per anno

Figura 8. Modalità di esordio clinico dei pazienti sottoposti a trapianto. n = 36

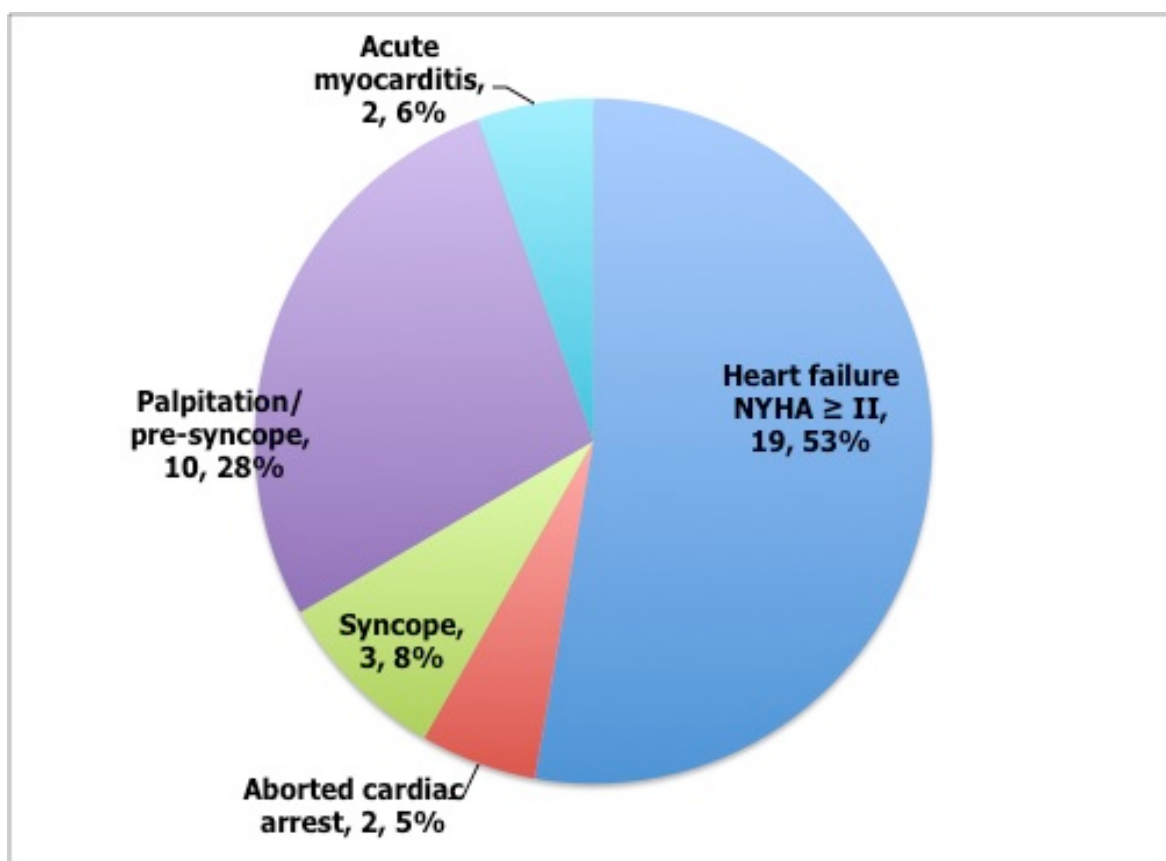
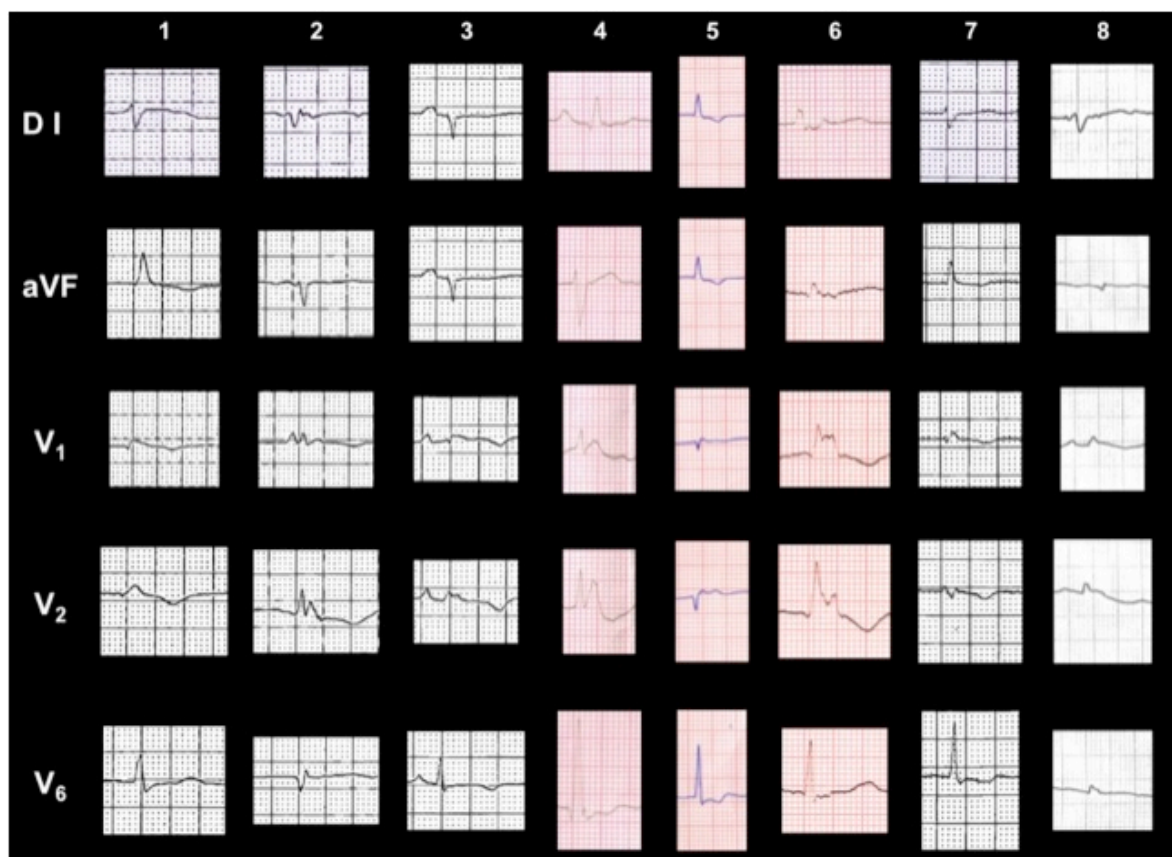
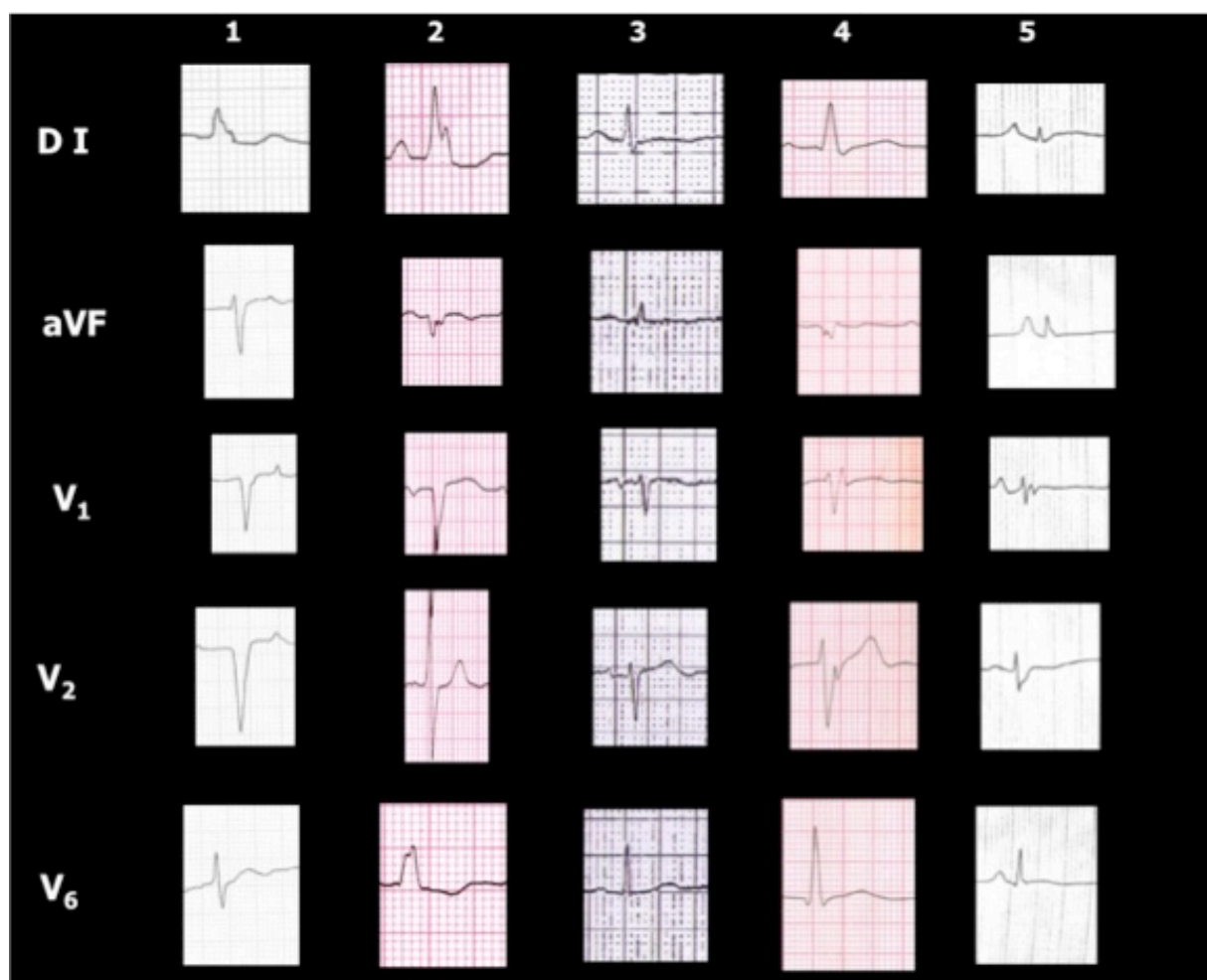


Figura 9a.



Pattern elettrocardiografico a morfologia a tipo blocco di branca destra: bassi potenziali, marcata frammentazione del QRS nelle precordiali destre, onde T negative laterali.

Figura 9b.



Pattern elettrocardiografico a morfologia a tipo blocco di branca sinistra incompleto.

Figura 10. Distribuzione trans-parietale della sostituzione fibro-adiposa nei vari segmenti di una sezione cardiaca trasversale

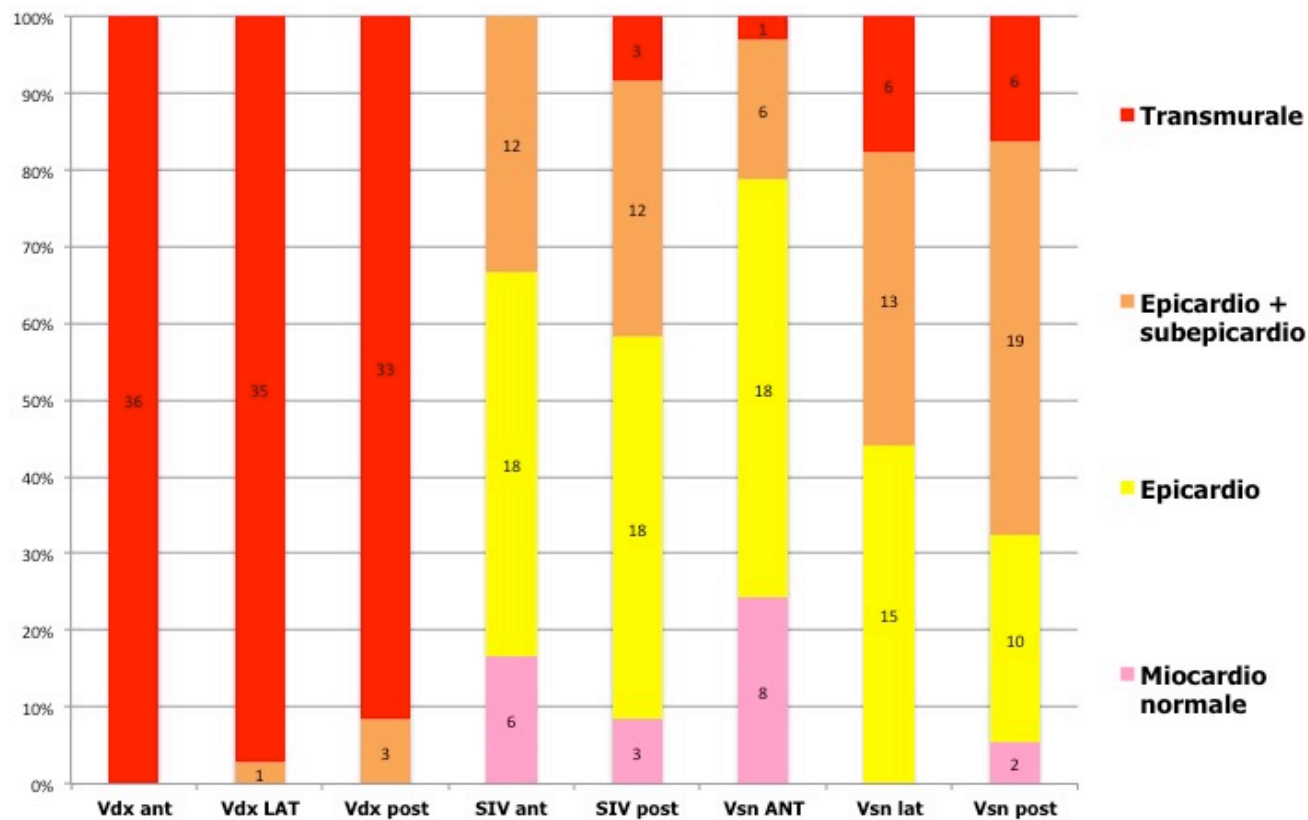


Figura 11.

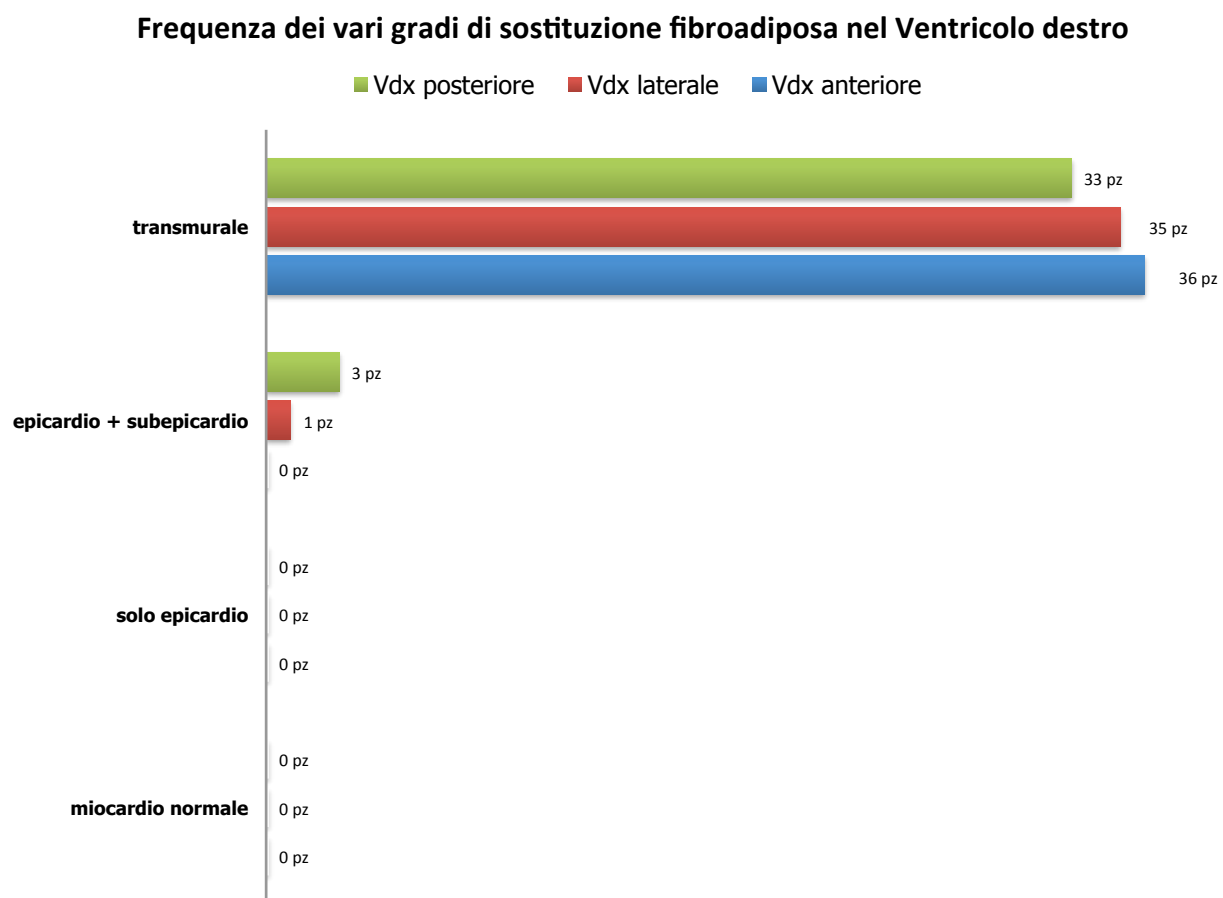
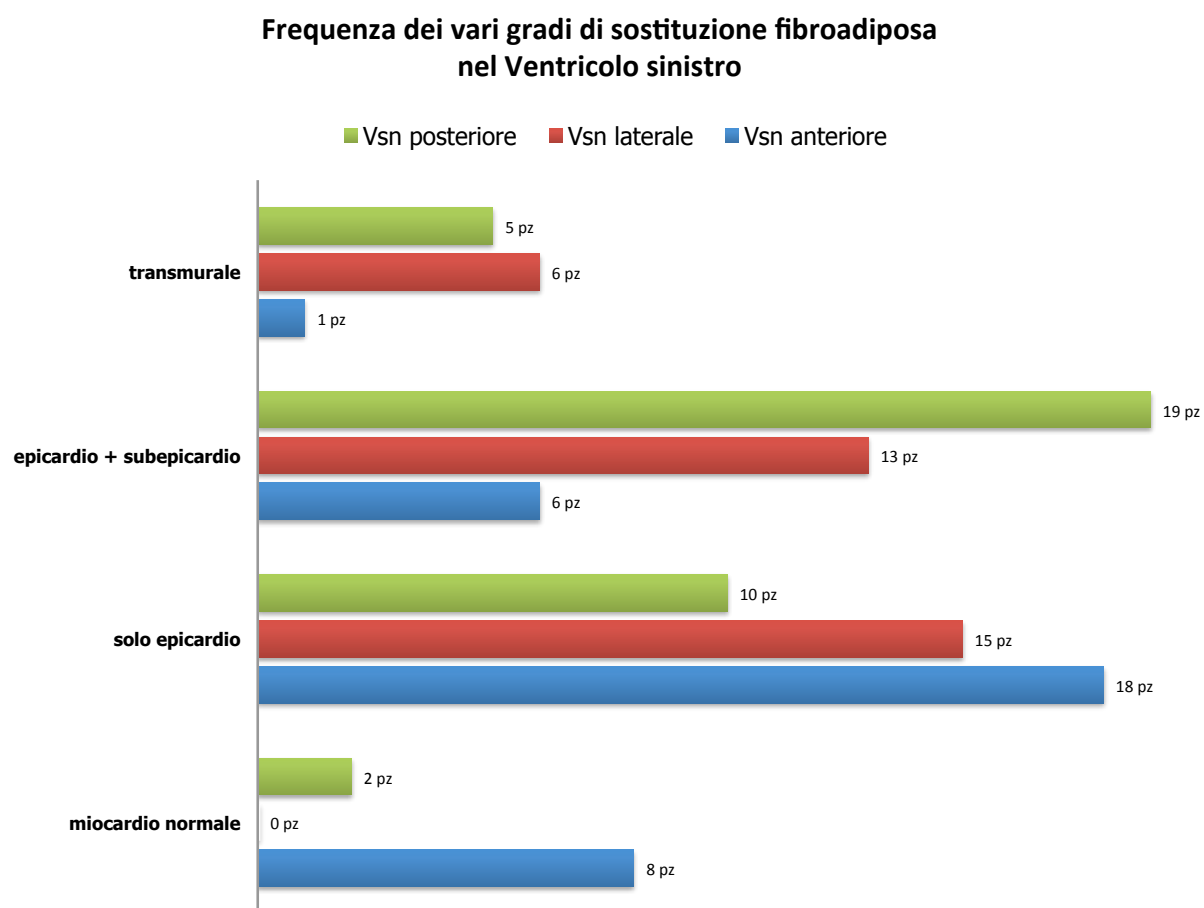


Figura 12.



BIBLIOGRAFIA

1. Sen-Chowdhry S, Morgan RD, Chambers JC, McKenna WJ. Arrhythmogenic cardiomyopathy: etiology, diagnosis and treatment. Imperial College, London, UK. *Annu Rev Med*. 2010; 61: 233-53.
2. Thiene G, Corrado D, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Orphanet Journal of rare disease*, 2007;2,45.
3. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009; 373:1289–300. Review.
4. Peters S. Advances in the diagnostic management of arrhythmogenic right ventricular dysplasia–cardiomyopathy. *Intern J Cardiology* 113 (2006) 4-11
5. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Ward D, et al. Clinical and genetic characterization of families with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy provides novel insights into patterns of disease expression. *Circulation* 2007; 115:1710–20
6. Nava A, Thiene G, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Buja GF, Martini B, Stritoni P, Fasoli G. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol* 1998, 12:1222-1228.
7. Bauce B, Basso C, Rampazzo A, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur. Heart J*. 2005;26:1666–75.
8. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988, 318:129-133.
9. Nava A, Bauce B, Basso C, et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2226–33

10. Basso C, Corrado D, Thiene G. Cardiovascular causes of sudden death in young individuals including athletes. *Cardiol. Rev.* 1999; 7:127–35
11. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L. Sudden death in young competitive athletes: clinopathological correlations in 22 cases. *Am J Cardiol* 2005, 95:1070-1071.
12. Norman M, Simpson M, Mogensen J, Shaw A, Hughes S, Syrris P, Sen-Chowdhry S, Rowland E, Crosby A, McKenna WJ. Novel mutations in desmoplakin causes arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2005, 112:636-642.
13. Norman MW, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: perspectives on disease. *Z Kardiol* 1999, 88:550-554.
14. Peters S, Trumel M, Meyners W. Prevalence of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy in a non-referral hospital. *Int J Cardiol* 9 (2004) 499-501.
15. Lancisi GM. *De Motu Cordis et Aneurysmatibus*. Naples 1736.
16. Dalla Volta S, Battaglia G, Zerbini E. Auricularization of right ventricular pressure curve. *Am Heart J* 1961, 61:25-33.
17. Marcus F, Fonatine G et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982,65:384-398.
18. Uhl HS. A previously undescribed congenital malformation of the heart: almost total absence of the myocardium of the right ventricle. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1952, 91:197-209.
19. Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 1996; 94:983–91
20. Thiene G, Corrado D, Nava A, et al. Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology? *Eur Heart J* 1991; 12: 22–25.
21. Calabrese F, Basso C, Carturan E, Valente M, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: is there a role for viruses? *Cardiovasc Pathol* 2006, 15:11-17.

22. Mallat Z, Tedgui A, Fontarlin F, Frank R, Durigon M, Fontaine G. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Eng J Med* 1996, 335:1190-1196.
23. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, Fontarilan F, Blomstrom-Lundqvist C, Fintaine G, Camerini F. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and federation of Cardiology. *Br heart L* 1994, 71:215-218.
24. Richardson P, McKenna WJ, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarsfas I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996, 93:841-842.
25. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010 Apr; 31(7): 806-14. Epub 2010 Feb 19.
26. Campuzano O, Alcade C, Iglesias A, Garcia-Pavia P, Partemi S, Oliva A, Pascali VL, Berne P, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada P, Brugada R. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J med Genet* 2013.
27. Van der Zwaag PA, Jongbloed JD, van der Berg MP, van der Smagt JJ et al. A genetic variants database for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Hum Mutat* 2009;30:1278-83.
28. Bauce B, Rampazzo A, Basso C et al. Clinical Phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. *Heart rhythm* 2011;8:1685-95.

29. Kapplinger JD, Landstrom AP, Salisbury BA et al. Distinguishing arrhythmogenic cardiomyopathy/dysplasia associated mutations from background noise. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2317-27.
30. Christensen AH, Benn M, Bongaard H et al. Wide spectrum of desmosomal mutations in Danish patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy *J MEc Genet* 2010;47:736-44.
31. Basso C, Czarnowska E, Della Berbera M, Bause B, Beffagna G et al. Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J* 2006, 27:1847-1854.
32. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bause B, Rossi V, Zimbello R, Simionati B, Basso C, Thiene G, Towbin JA, Danieli GA. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Human genet* 2002, 71:1200-1206.
33. Pilichou K, Nava A, Basso C, Beffagna G, Bause B, Lorenzon A, Frigo G, Vettori A, Valente M, Towbin J, Thiene G, Danieli GA, Rampazzo A. Mutations in desmoglein-2 gene are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2006, 113:1171-1179.
34. Gerull B, Heuser A, Wicher T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, Ierman BB, Markowitz SM, Ellinor PT, MacRae CA, Peters S et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 2004, 36:1162-1164.
35. Frasser V, Duthoit G, Donal E, Probst V et al. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy : spectrum of mutations and clinical impact in practice. *Europace* (2010) 12,861-868.
36. Xu T, Yang Z et al. Compound and digenic heterozygosity contributes to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JACC* 2010;55:587-97.
37. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Pantazis A, Quarta G, McKenna WJ, Chambers JC. Mutational heterogeneity, modifier genes and environmental influences

- contribute to phenotypic diversity of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:323-330.
38. Beffagna G, Occhio G, Nava A et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res* 2005;65:366-73
 39. Heldin CH, Landstrom et al. Mechanism of tgfbeta signalling to growth arrest, apoptosis and epithelial-mesenchymal transition. *Curr Opin Cell Biol* 2009;21:166-76.
 40. Otten E, Asimaki A et al. Desmin mutation as a cause of right ventricular heart failure affect intercalated disc. *Heart rhythm* 2010;7:1058-64
 41. Lorenzon A, Beffagna G, Baucé B et al. Desmin mutation and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J cardiol* 2013;111:400-5.
 42. van Hengel J, Calore M, Baucé B, Dazzo E et al. Mutations in the area composita protein alpha-catenin are associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur heart J* 2012;34:201-10.
 43. van der Zwaag PA, van Rijsingen IA et al. Phospholamban r14del mutation in patients diagnosed with dilated cardiomyopathy or with C Eur J Heart Fail 2012;14:1199-207.
 44. Posh MG, Perrot A, Geier C et al. Genetic deletion of arginine 14 in phospholamban causes dilated cardiomyopathy with attenuated electrocardiographic r amplitudes. *Hearth ryhthm* 2009;6:480-6.
 45. Merner ND, Hodgkinson KA, Haywood AF et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 5 is a fully penetrant, lethal arrhythmic disorder caused by a missense mutation in the tmem43 gene. *Am J Hum Genet* 2008;82:809-21.
 46. Haywood AF, Merner ND et al. Recurrent missense mutations in tmem43 (arvc5) due to founder effects cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the uk and Canada. *Eur Heart J* 2012.

47. Taylor M, Graw S, Sinagra G et al. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. *Circulation* 2011;124:876-85.
48. Quarta G, Syrris P, Ashworth M et al. Mutations in the lamin a/c gene minimize arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;33:1128-36.
49. Corrado D, Basso C, Thiene G, et al. 1997. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J. Am. Coll Cardiol.* 30:1512–20
50. Valente M, Calabrese F, Thiene G, Angelini A, Basso C, Nava A, Rossi L. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1998;152:479-484.
51. Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An update. *Cardiovasc Pathol* 2001; 10: 109–11
52. Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Just a matter of fat? *Cardiovasc Pathol* 2005, 14:37-41.
53. Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, et al. Circumstances of death and gross and microscopic observations in a series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *Circulation* 2003;108:3000–5
54. Tavora F, Zhang M, Franco M et al. Distribution of biventricular disease in arrhythmogenic cardiomyopathy: an autopsy study. *Human Pathology* (2012) 43, 592-596.
55. D'Amati G, Leone O, Di Gioia CRT, Magelli C et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinicopathologic correlation based on a revised definition of pathologic patterns. *Hum Pathol* 32:1078-1086
56. Daliento L, Turrini P, Nava A, Rizzoli G et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in young versus adult patients: similarities and differences. *JACC* 1995;25:655-664.

57. Thiene G, Nava A, Angelini A, Daliento L et al. Anatomoclinical aspects of Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in advances in cardiomyopathy Edit by Baroldi G, Camerini F, Goodwin JF. Milano: Springer Verlag 1990:397-408.
58. Corrado D, Basso C, Pavei A, Michieli P, Schiavon M, Thiene G. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program. JAMA 2006; 296: 1593–601
59. Sen-Chowdhry S, Lowe MD, Sporton SC, et al. 2004. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical presentation, diagnosis, and management. Am. J. Med 117:685–95
60. Lobo FV, Silver MD, Butany et al. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Can J Cardiol 1999; 15(11):1239-47.
61. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK et al.. Leftdominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. J Am Coll Cardiol 2008;52:2175–87.
62. Garcia-Pavia P, P. Syrris, C Salas, A Evans, J G Mirelis, M Cobo-Marcos, C Vilches, B Bornstein, J Segovia, L Alonso-Pulpon, PM Elliott. Desmosomal protein gene mutations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation: a clinicopathological study. Heart 2011;97:1744e1752.
63. Coats CJ, Quarta G, Flett AS, Pantazis AA, McKenna WJ, Moon JC. Arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy. Circulation 2009;120:2613-2614.
64. J A. Groeneweg, P A. van der Zwaag, J D.H. Jongbloed, M G.P.J. Cox, A Vreeker, R A. de Boer, J F. van der Heijden, T A.B. van Veen, WJ. McKenna, J. P van Tintelen, D Dooijes, R N.W. Hauer. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy in a large family: Associated desmosomal or nondesmosomal genotype? Heart Rhythm 2013;10:548–559
65. P. Szymański, A Klisiewicz, M Śpiewak , Ł Szumowski, F Walczak , P

- Hoffman. Left dominant arrhythmogenic cardiomyopathy — A newly defined clinical entity. *Int J Cardiol* 156 (2012) e60-e61.
66. Corrado D, Migliore F, Basso C, Thiene G. Exercise and risk of sudden death. *Herz* 2006;31:533-538.
 67. Corrado D, Basso c, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescent and young adults?. *JACC* 2003, 42:1959-1963.
 68. Corrado D, Basso C, PaveinA, Micheli P, Schaivon M, Thiene G. trend in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipating screening program. *JAMA* 2006, 296:1593-1601.
 69. James Ac, Bhonsale A, Tichell C et al. Exercise increase age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *JACC* 2013;62-1290-7.
 70. Bhonsale A, James CA, Tichnell C, Murray B, Madhavan S, Philips B, Russell S et al. Risk stratification in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated desmosomal mutations carriers. *Circ Arrhythm electrophysiol* 2013 Jun 6(3):569-78.
 71. Marcus F, Fontaine GH, Frank R, gallagher JJ, Reiter MJ. Long term follow up in patients with arrhythmogenic right ventricular disease. *Eur heart J* 1989 sep;10 Suppl D:68-73
 72. Turrini P, Corrado D, Basso C, Nava A, Baucé B, Thiene G. Dispersion of ventricular depolarization-repolarization: a non invasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2001, 103:3075-3080.
 73. Nava A, Baucé B, Basso C, Muriago M, rampazzo A, Villanova C, Daliento L, Buja G, Corrado D, Danieli GA, Thiene G. Clinical profile and long term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *JACC* 2000;36:2226-33.

74. Witcher T, Paul M, Wollman C, Acil T, Gerdes P, Ashraf O, Tjan TD, Soeparwarta R, Block M, Borggreffe M, Schekd HH, Breithardt G, Bocker D. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single center experience of long-term follow up and complications in 60 patients. *Circulation* 2004, 109:1503-1508.
75. Rougin A, Bomma CS, Nasir K et al. Implantable cardioverter-defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *JACC* 2004;43:1843-52
76. Witcher T, Paul M, Eckart L, Gerdes P, Kirchhof P, Bocker D, Breithardt G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Antiarrhythmic drugs, catheter ablation or ICD?. *Herz* 2005, 30:91-101.
77. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108(25):3084-91.
78. Wlodarska EK, Wozniak O et al. Thromboembolic complications in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Europace* 2006;8:596-00.
79. Dalal D, Nasir K, Bomma C, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation* 2005; 112: 3823.
80. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis and treatment. *Heart* 2000; 83: 588–95
81. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004 (110(14):1879-84.
82. Pinamonti B, Dragos AM, Pyraas S, Merlo M, Pivetta A, Barbati G, Di Lenarda A, Morgera T, Mestroni L, Sinagra G. Prognostic predictors in

- arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-years registry. *Eur Heart J* 2011;32(9):1105-13
83. Fiorelli AI, Coelho GHB, Oliveira JL et al. Heart transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: case reports. *Transplantation proceedings* 41, 962-964 (2009).
 84. Kahveci et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with severe biventricular heart failure. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2008
 85. Yoda m, Minami K et al. Three cases of orthotopic heart transplantation for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2358-60
 86. Noorman M, Groeneweg J et al. End stage of arrhythmogenic cardiomyopathy with severe involvement of the interventricular septum. *Heart Rhythm* 2013;10:283-289.
 87. Wei J, Tang J et al. A case of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy without arrhythmias. *Diagnostic Pathology* 2012, 7:67.
 88. Goland S, Czer LS, Luthringer D, Siegel RJ. A case of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2008; 24:61-2
 89. Wang HY et al. Pathologic features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with severe heart failure. *Zhonghua Bing LI Xue Za Zhi* 2008;37:169-73
 90. Angelini A, Basso C, Nava A, et al. 1996. Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J*. 132:203–6
 91. Sen-Chowdhry S, Prasad SK, Syrris P, et al. 2006. Cardiovascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with task force criteria and genotype. *J. Am. Coll. Cardiol.* 48:2132–40
 92. Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. 2008. The utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr. Opin. Cardiol.* 23:38–45

93. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 98–103.
94. Marcus FI, Zareba W. The electrocardiogram in right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. How can the electrocardiogram assist in understanding the pathologic and functional changes of the heart in this disease? *J Electrocardiol*. 2009 Marc-Apr; 42(2):136.e1-5. Epub 2009 Feb
95. Nava A, Canciani B, Buja G, et al. Electrovectorcardiographic study of negative T waves on precordial leads in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: relationship with right ventricular volumes. *J Electrocardiol* 1988; 21: 239–45
96. Zareba W, Piotrowicz K, Turrini P. Electrocardiographic manifestations. In: Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: recent advances. Milano: Springer Verlag 2007: 121-28.
97. Thiene G, Veinot JP, Angelini A, Baandrup UT, Basso C, Bruneval P, Buja LM, Butany J, d'Amati G, de Gouveia RH, Fallon JT, Fishbein, MC, Gallagher PJ, Kholova I, Leone O, McManus B, Rodriguez ER, Schoen FJ, Sheppard MN, Stone JR, van der Wal AC, Winters GL. Association for European Cardiovascular Pathology and Society for Cardiovascular Pathology Task Force on Training in Cardiovascular Pathology. AECVP and SCVP 2009 recommendations for training in cardiovascular pathology. *Cardiovasc Pathol* 2010; 19: 129–35
98. Angelini A, Boffa GM, Livi U, Barchitta A, Casarotto D, Thiene G. Discordance between pre and post cardiac transplant diagnosis: implications for pre- and postoperative decision making. *Cardiovasc Pathol* 1999; 8: 17–23
99. Stone JR, Basso C, Baandrup UT et al. Recommendations for processing cardiovascular surgical pathology specimens: a consensus statement from the Standards and Definitions Committee of the Society for Cardiovascular

Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology. Cardiovasc Pathol. In Press.

100. Basso C, Burke M, Fornes P, et al. Association for European Cardiovascular Pathology. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch* 2008; 452: 11–8.
101. Edwards WD. Cardiovascular system. In: Ludwig J, editor. *Handbook of autopsy practice*. 3rd ed. Totowa, NJ: Humana Press, 2002. p. 21–43.
102. Peters S, Peters H, Thierfelder L. Heart failure in arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int j Cardiol* 1999;71(39):251-6.